

EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY

Guidelines EAU pro léčbu karcinomu z renálních buněk

B. LJUNGBERG, D. C. HANBURY, M. A. KUCZYK, A. S. MERSEBURGER,
P. F. A. MULDER, J. J. PATARD, I. C. SINESCU

OBSAH

1. ÚVOD	94	5.4.1 Závěr	102
1.1 Literatura	95	5.5 Resekce metastáz	102
2. EPIDEMIOLOGIE A PŘÍČINA VZNIKU	95	5.5.1 Závěr	102
2.1 Závěr	95	5.6 Radioterapie metastáz u RCC	102
2.2 Literatura	95	5.6.1 Závěr	102
3. DIAGNOSTIKA A STANOVENÍ STADIA ONEMOCNĚNÍ	95	5.7 Literatura	102
3.1 Symptomy	95	6. SYSTÉMOVÁ LÉČBA METASTAZUJÍCÍHO RCC	103
3.1.1 Fyzikální vyšetření	96	6.1 Chemoterapie	103
3.1.2 Laboratorní nálezy	96	6.1.1 Závěr	103
3.2 Radiologické vyšetření	96	6.2 Imunoterapie	104
3.3 Závěr	96	6.2.1 Monoterapie s použitím interferonu-alfa a kombinovaná aplikace interferonu-alfa s bevacizumabem	104
3.4 Literatura	96	6.2.1.1 Závěr	104
4. KLASIFIKACE A PROGNOSTICKÉ FAKTORY	97	6.2.2 Interleukin-2	104
4.1 Klasifikace	97	6.2.2.1 Závěr	104
4.2 Prognostické faktory	97	6.3 Preparáty způsobující inhibici angiogeneze	104
4.2.1 Anatomické faktory	97	6.3.1 Sorafenib	104
4.2.2 Histologické faktory	97	6.3.2 Sunitinib	104
4.2.3 Klinické faktory	98	6.3.3 Monoterapie s použitím bevacizu- mabu a kombinovaná aplikace bevacizumabu s interferonem-alfa	105
4.2.4 Molekulární faktory	98	6.3.4 Inhibitory mTOR (cíl pro rapamycin u savců)	105
4.2.5 Prognostické systémy a nomogramy	98	6.3.4.1 Temozolomid	105
4.3 Závěr	98	6.3.4.2 Everolimus	105
4.4 Literatura	99	6.3.5 Závěr	105
5. LÉČBA LOKALIZOVANÉHO ONEMOCNĚNÍ	99	6.4 Literatura	105
5.1 Operační zákrok	99	7. SLEDOVÁNÍ PO RADIKÁLNÍ OPERACI RCC	106
5.1.1 Embolizace	100	7.1 Úvod	106
5.1.1.1 Závěr	100	7.2 Která vyšetření jsou vhodná pro konkrétního pacienta a kdy je třeba je provádět?	106
5.1.2 Nefrony šetřící operace	100	7.3 Možnosti zobrazovacího vyšetření	107
5.1.2.1 Závěr	100	7.4 Závěr	107
5.1.3 Laparoskopická nefrektomie	100	7.5 Literatura	107
5.1.3.1 Závěr	101	8. PŘEHLED NEJVÝZNAMNĚJŠÍCH DOPLŇKŮ AKTUALIZOVANÉ VERZE RCC GUIDELINES (2009)	107
5.1.4 Parciální laparoskopická resekce	101	9. ZKRATKY UŽITÉ V TEXTU	108
5.1.4.1 Závěr	101		
5.2 Alternativní léčba	101		
5.2.1 Závěr	101		
5.3 Adjuvantní terapie	101		
5.3.1 Závěr	101		
5.4 Operační léčba metastazujícího RCC (resekce ledviny s nádorem)	101		

1. ÚVOD

EAU Guideline Group for renal cell carcinoma (RCC) vytvořila tato guidelines s cílem asistovat urologům při řešení RCC za pomoci dostupných důkazů a umožnit jim začlenit doporučení těchto guidelines do klinické praxe. Publikace zabývající se RCC jsou ve většině případů založeny na retrospektivní analýze a zahrnují pouze několik větších multicentrických studií a dobře designovaných kontrolovaných studií. Vzhledem k malému počtu rando-

mizovaných studií tedy nemáme k dispozici dostatečné množství údajů, které by byly podloženy důkazy.

Doporučení uvedená v těchto guidelines vycházejí ze systémového průzkumu literatury, který čerpá z databáze Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, seznamu literatury v různých publikacích a přehledu článků na dané téma. V případě možnosti jsou důkazy klasifikovány s pomocí jednotlivých úrovní (LE) a/nebo stupňů doporučení (GR). Doporu-

čení jsou odstupňována tak, aby vyjadřovala souvislost mezi konkrétním důkazem a doporučením (tab. 1, 2). Je nutné, aby RCC Guideline Group průběžně a v pravidelných intervalech přehodnocovala informace uvedené v těchto guidelines. Je třeba zdůraznit, že tato guidelines obsahují informace pro léčbu pacientů podle standardního přístupu. Tyto informace je tedy třeba chápat jako pouhá doporučení a nikoli jako definitivní závěry. Přehled nejvýznamnějších dodatků, o něž byla

rozšířena aktualizovaná verze RCC guidelines z roku 2009, je uveden v předposlední kapitole.

Historie dokumentu: Guidelines pro léčbu karcinomu z renálních buněk byly poprvé publikovány v roce 2000. V roce 2001 proběhla částečná aktualizace dokumentu, celé znění guidelines bylo aktualizováno v roce 2007. Verze publikovaná v roce 2009 představuje částečnou aktualizaci, navíc obsahuje průvodce použitou literaturou. K dispozici je rovněž stručný přehled. Všechny texty jsou k dispozici na www.uroweb.org (professional-resources/guidelines), kde je možné si je stáhnout pro osobní potřeby.

1.2 Literatura

1. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [accessed February 2009].

2. EPIDEMIOLOGIE A PŘÍČINA VZNIKU ONEMOCNĚNÍ

Karcinom z renálních buněk tvoří přibližně 2–3 % všech karcinomů [1]. Nejvyšší incidence RCC je zaznamenána v západních zemích. Celosvětový i evropský roční nárůst činí přibližně 2 %, ačkoli v Dánsku a Švédsku byl v uplynulých dvou desetiletích pozorován trvalý pokles [2]. V roce 1998 byl v rámci EU diagnostikován karcinom ledviny u 30 000 pacientů a přibližně 15 000 pacientů na toto onemocnění zemřelo [3].

RCC představuje nejčastěji se vyskytující solidní lézi ledviny. RCC zahrnuje různé typy tumoru se specifickými histopatologickými a genetickými vlastnostmi [4]. Incidence RCC je více predominantní u mužů než u žen (v poměru 1,5 : 1), nejvyšší incidence byla zjištěna u pacientů ve věku 60–70 let. Na vzniku onemocnění se podílejí faktory související s životním stylem, jako je kouření, obezita a užívání antihypertenziv [2,5,6]. Nejúčinnější profylaxe je nekuřáctví.

V důsledku zvýšení míry detekce tumorů pomocí zobrazovacích vyšetření, jako je ultrazvuk (US) a počítačová tomografie (CT), se zvyšuje procento náhodně detekovaných tumorů. Tyto tumory jsou obvykle

Tab. 1. Úroveň důkazů. Upraveno z Sackett et al [1].

Úroveň	Typ důkazu
1a	důkazy získané pomocí metaanalýzy randomizovaných studií
1b	důkazy získané z alespoň jedné randomizované studie
2a	důkazy získané z jedné dobře designované nerandomizované kontrolované studie
2b	důkazy získané z alespoň jednoho dalšího typu dobře designované kvaziexperimentální studie
3	důkazy získané z dobře designovaných neexperimentálních studií, jako jsou například komparativní studie, korelační studie a kazuistiky
4	důkazy získané z publikací specialistů nebo klinických zkušeností uznávaných odborníků

Tab. 2. Stupeň doporučení. Upraveno z Sackett et al [1].

Stupeň	Povaha doporučení
A	založeno na vysoce kvalitních a konzistentních klinických studiích obsahujících speciální doporučení a zahrnujících alespoň jednu randomizovanou studii
B	založeno na dobře designovaných, nerandomizovaných, klinických studiích, vytvořeno navzdory absenci přímo aplikovatelných klinických studií vysoké kvality

menší velikosti a nižšího stadia [7–9]. Navzdory zvýšení míry náhodné detekce RCC se však mortalita na RCC od počátku devadesátých let minulého století stabilizovala, se sklonem k poklesu [10].

2.1 Závěr

Doposud byla identifikována řada etiologických faktorů, které zahrnují kouření, obezitu a užívání antihypertenziv. Kouření představuje definitivní rizikový faktor pro vznik RCC (úroveň důkazu: 2a). Role obezity a delšího užívání antihypertenziv jako rizikového faktoru pro vznik RCC je třeba definitivně prokázat (úroveň důkazu: 2a).

Doporučení

Nejvýznamnějšími aspekty primární prevence RCC jsou nekuřáctví a redukce obezity (stupeň doporučení: B).

2.2 Literatura

1. European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary (2001), Lyon, 2001.
2. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004;93(2):88-96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285559>
3. EUCAN. <http://www-dep.iarc.fr/eucan/eucan.htm>
4. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 1997;183(2):131-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9390023>

5. Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P et al. Obesity and renal cell cancer – a quantitative review. *Br J Cancer* 2001;85(7):984-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11592770>
6. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006;118(3):728-38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094628>
7. Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N et al. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int*. 2002;90(4):358-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12175389>
8. Kato M, Suzuki T, Suzuki Y et al. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *J Urol* 2004;172(3):863-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310984>
9. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB et al. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 2001;163(2):426-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647646>
10. Levi F, Ferlay J, Galeone C et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008;101(8):949-58. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18241251>

3. DIAGNOSTIKA A STANOVENÍ STADIA ONEMOCNĚNÍ

3.1 Symptomy

Mnoho renálních karcinomů je až do pozdějšího stadia onemocnění asymptomatických a nehmátných [1] (úroveň důkazu: 4). V současné době je více než 50 % RCC detekováno náhodně během neinvazivního zobrazovacího vyšetření z důvodu hodnocení nespecifických symptomů [1] (úroveň důkazu: 4). Klasická tro-

jice symptomů: bolest v boku, makroskopická hematurie a hmatná abdominální rezistence se v současné době vyskytuje pouze výjimečně [2,3] (úroveň důkazu: 3).

U přibližně 30 % pacientů se symptomatickým RCC je detekován paraneoplastický syndrom, který nejčastěji zahrnuje hypertenzi, kachexii, úbytek váhy, pyrexii, neuromyopatii, amyloidózu, zvýšenou sedimentaci erytrocytů, anemii, abnormální funkci jater, hyperkalcemii etc. [1] (úroveň důkazu: 4).

Pouze u malého procenta pacientů (25–30 %) je onemocnění detekováno na základě symptomů vyvolaných přímo metastazujícím onemocněním, jako je například bolest ve skeletu nebo přetrvávající kašel [1] (úroveň důkazu: 4).

3.1.1 Fyzikální vyšetření

Fyzikální vyšetření má při diagnostikování RCC pouze omezenou roli. Užitečné může být v následujících případech:

- hmatný abdominální tumor
- hmatná cervikální lymfadenopatie
- nezmenšující se varikokéla
- bilaterální otok dolních končetin, který nasvědčuje zasažení žilního systému

Výše uvedené nálezy vyžadují provedení radiologického vyšetření.

3.1.2 Laboratorní nálezy

Nejčastěji hodnocenými parametry jsou hladina kreatininu v séru, hladina hemoglobinu, rychlost sedimentace erytrocytů, hladina alkalické fosfatázy a hladina kalcia v séru [1,4] (úroveň důkazu: 4).

V následujících případech je vhodné stanovit GFR (rychlost glomerulární filtrace) a samostatně zhodnotit funkci obou ledvin [5,6] (úroveň důkazu: 4):

- u pacientů s důvodnými klinickými obavami z poškození renální funkce (např. pacienti s tumorem v solitární ledvině a pacienti s bilaterálními tumory)
- u pacientů s narušenou renální funkcí (zvýšenou hladinou kreatininu v séru) a pacientů, kterým hrozí riziko, že u nich dojde k poškození ledviny v důsledku následujících onemocnění: diabetu, chronické pyelonefritidy, renovaskulár-

ního onemocnění nebo polycystického onemocnění ledviny

3.2 Radiologické vyšetření

Většina renálních tumorů je diagnostikována pomocí abdominálního ultrazvukového vyšetření (US) a CT, jež jsou indikovány z nejrůznějších důvodů (úroveň důkazu: 4).

Solidní renální útvar detekovaný pomocí US je nutno dále vyšetřit pomocí CT s užitím kontrastní látky, který umožní potvrdit diagnózu RCC a poskytnout informace týkající se funkce a morfologie kontralaterální ledviny [5] (úroveň důkazu: 3).

Abdominální CT poskytuje informaci o šíření primárního tumoru a jeho rozšíření mimo ledvinu a informace týkající se zasažení žilního systému, zvětšení lokoregionálních lymfatických uzlin a stavu nadledvin a jater (úroveň důkazu: 3).

CT hrudníku umožňuje nejpřesnější stanovení stadia onemocnění zasahujícího do hrudníku [6–13] (úroveň důkazu: 3).

Pro hodnocení metastazujícího onemocnění je nutné provedení běžného radiografického vyšetření hrudníku, které představuje alternativu CT, ovšem s méně přesným výsledkem (úroveň důkazu: 3).

Magnetická rezonance (MRI) by měla být indikována pouze u pacientů s lokálně pokročilým onemocněním, onemocněním zasahujícím žilní systém, renální nedostatečností nebo alergií na intravenózní kontrastní látku [14–18] (úroveň důkazu: 3). MRI rovněž umožňuje zhodnotit rozšíření nádorového trombu do vena cava inferior a neklasifikovatelnou renální rezistenci (úroveň důkazu: 3). Nádorový trombus je možné vyšetřit také pomocí Dopplerovské sonografie [19] (úroveň důkazu: 3).

U pacientů s jakýmkoli známkami poškození ledvin je vhodné zvážit provedení renálního scanu a vyšetření celkové funkce ledvin, což nám umožní zvolit nejvhodnější druh léčby, např. při nutnosti zachování funkce ledviny [6] (úroveň důkazu: 2a).

Existuje konsenzus, že ve většině případů jsou metastázy do skeletu a do mozku v době stanovení diagnózy symptomatické, běžný kostní scan ani CT mozku nejsou tedy obvykle indikovány [20,21]. V případě, že jsou pomocí laboratorního

nebo klinického vyšetření detekovány symptomy, je možné provést další diagnostická vyšetření jako například kostní scan, CT nebo MRI mozku (úroveň důkazu: 3). Renální arteriografie, venakavografie a biopsie jemnou jehlou [22–24] mají při klinickém vyšetření pacientů s RCC omezený význam, a to pouze ve vybraných případech RCC (úroveň důkazu: 3).

3.3 Závěr

V Evropě je RCC u mnoha pacientů stále diagnostikován na základě klinických symptomů, jako jsou například hmatná rezistence a hematurie, nebo paraneoplastické a metastazující symptomy z metastáz (úroveň důkazu: 3). Počet náhodně detekovaných RCC však stále významně narůstá. Nezbytné je přesné stanovení stadia RCC pomocí CT břicha a hrudníku nebo MRI (úroveň důkazu: 3). CT hrudníku umožňuje nejpřesnější posouzení metastatického šíření do hrudníku. Běžný kostní scan ani CT mozku se při standardním klinickém vyšetření asymptomatických pacientů neprovádí. Indikace pro biopsii jemnou jehlou jsou omezeny pouze na vybrané případy (úroveň důkazu: 3).

Doporučení

U pacientů s jedním nebo více laboratorními či fyzikálními nálezy lze předpokládat přítomnost RCC (stupeň doporučení: A).

U pacientů s nízkým rizikem stačí pro hodnocení plic RTG vyšetření hrudníku, přesnější výsledek však získáme pomocí CT hrudníku (stupeň doporučení: A).

Při vyšetřování pacientů s RCC se doporučuje CT a MRI břicha. Tyto modalitativy představují nejpřesnější způsob předoperační TNM klasifikace (stupeň doporučení: A).

U pacientů s vysokým rizikem výskytu metastáz do skeletu (vyšší hladina alkalické fosfatázy nebo bolest ve skeletu) se doporučuje provedení dalšího zobrazovacího vyšetření (stupeň doporučení: A).

Rovněž se doporučuje posouzení renální funkce.

3.4 Literatura

1. Novick AC, Campbell SC. Renal tumours. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. Campbell's Urology. Philadelphia: WB Saunders, 2002, pp. 2672-2731.

2. Lee CT, Katz J, Fearn PA et al. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002;7(4):135-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12474528>

3. Patard JJ, Leray E, Rodríguez A et al. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003;44(2):226-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12875943>

4. Sufirin G, Chasan S, Golio A et al. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 1989;7(3):158-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2690260>

5. Song C, Bang JK, Park HK et al. Factors influencing renal function reduction after partial nephrectomy. *J Urol* 2009;181(1):48-53; discussion 53-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012914>

6. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol* 2001;166(1):6-18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435813>

7. Bechtold RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1997;24(3):507-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9275976>

8. Heidenreich A, Ravery V; European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 2004;22(5):307-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15290202>

9. Sheth S, Scatarige JC, Horton KM et al. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT. *Radiographics* 2001;21 Spec No:S237-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11598260>

10. Miles KA, London NJ, Lavelle JM et al. CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. *Eur J Radiol* 1991;13(1):37-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1889427>

11. Lim DJ, Carter MF. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 1993;150(4):1112-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8371366>

12. Doda SS, Mathur RK, Buxi TS. Role of computed tomography in staging of renal cell carcinoma. *Comput Radiol* 1986;10(4):183-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3791984>

13. Fritzsche PJ, Millar C. Multimodality approach to staging renal cell carcinoma. *Urol Radiol* 1992;14(1):3-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1615571>

14. McClennan BL, Deyoe LA. The imaging evaluation of renal cell carcinoma: diagnosis and staging. *Radiol Clin North Am* 1994;32(1):55-69.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284361>

15. Tammela TL, Leinonen AS, Kontturi MJ. Comparison of excretory urography, angiography, ultrasound and computed tomography for T category staging of renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1991;25(4):283-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1780704>

16. Hricak H, Demas BE, Williams RD et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of renal and perirenal neoplasms. *Radiology* 1985;154(3):709-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3969475>

17. Janus CL, Mendelson DS. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. *Crit Rev Diagn Imaging* 1991;32(2):69-118.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1863349>

18. Krestin GP, Gross-Fengels W, Marincek B. [The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma.] *Radiologe* 1992;32(3):121-6. [article in German]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1565792>

19. Nishimura K, Hida S, Okada K et al. Staging and differential diagnosis of renal cell carcinoma: a comparison of magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT). *Hinyokika Kyo* 1988;34(8):1323-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3195400>

20. Kabala JE, Gillatt DA, Persad RA et al. Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. *Br J Radiol* 1991;64(764):683-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1884119>

21. Gupta NP, Ansari MS, Khaitan A et al. Impact of imaging and thrombus level in management of renal cell carcinoma extending to veins. *Urol Int* 2004;72(2):129-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14963353>

22. Hendriksson C, Haraldsson G, Aldenborg F et al. Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1992;26(4):363-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1292074>

23. Marshall ME, Pearson T, Simpson W et al. Low incidence of asymptomatic brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *Urology* 1990;36(4):300-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2219605>

24. Seaman E, Goluboff ET, Ross S et al. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol* 1996;48(5):692-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911510>

25. Briery RD, Thomas PJ, Harrison NW et al. Evaluation of fine needle aspiration cytology for renal masses. *BJU Int* 2000;85(1):14-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619937>

26. Dechet CB, Zincke H, Sebo TJ et al. Prospective analysis of computerized tomography and needle biopsy with permanent sectioning to determine the nature of solid renal masses in adults. *J Urol* 2003;169(1):71-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478106>

4. KLASIFIKACE A PROGNOSTICKÉ FAKTORY

4.1 Klasifikace

Pro klinické i vědecké účely se obvykle doporučuje klasifikační stupnice TNM z roku 2002 [1]. Dopusud nebylo prokázáno, zda je současná TNM klasifikace vhodná i pro predikci doby přežití u pacientů s RCC, a je možné, že bude nutné TNM klasifikaci modifikovat.

Substratifikace pT1 z roku 2002 [1] byla potvrzena v několika studiích [2-4] (úroveň důkazu: 3), kategorie tumorů pT3 však vyžaduje úpravu. Dopusud nebylo prokázáno, zda invaze tukové tkáně renálního sinu poskytuje stejnou prognostickou informaci jako invaze perinefrického tuku [5,6]. Mnohé studie prokázaly, že adrenální invaze představuje velmi špatný prognostický faktor – tyto tumory by měly být klasifikovány jako T4 [7,8].

Rovněž existují pochyby o přesnosti rozdělení RCC zasahující venózní systém na T3b a T3c. Pro zjištění nezávislé prog-

nostické hodnoty invaze vena cava a invaze renální žíly je nezbytné provést další studie [9]. V poslední době je zpochybňována přesnost podkategorií N1-N2 [10]. Pro adekvátní stanovení stadia M u pacientů s RCC je vhodné provést předoperační zobrazovací vyšetření, kterým je v současné době CT hrudníku a břicha [11,12].

4.2 Prognostické faktory

Faktory, které ovlivňují prognózu onemocnění, lze rozdělit do následujících kategorií: anatomické, histologické, klinické a faktory molekulární [13].

4.2.1 Anatomické faktory

Mezi anatomické faktory řadíme velikost tumoru, invazi venózního systému, invazi renální kapsuly, zasažení nadledvin, výskyt metastáz do lymfatických uzlin a vzdálené metastázy. Tyto faktory tvoří podstatu běžně užívaného klasifikačního systému TNM z roku 2002.

4.2.2 Histologické faktory

Histologické faktory zahrnují grade dle Fuhrmanové, histologický podtyp, přítomnost sarkomatoidních znaků, mikrovaskulární invazi, nekrózu tumoru a invazi vývodného systému. Jaderný grade podle Fuhrmanové představuje nejběžněji užívaný a akceptovaný histologický klasifikační systém RCC [14]. Ačkoli je ovlivněn intra- i interindividuálními rozdíly subjektivního hodnocení jednotlivých lékařů (intra/inter observer), představuje stále nezávislý prognostický faktor [15] (úroveň důkazu: 3).

Podle WHO klasifikace [16] byly stanoveny tři základní histologické podtypy RCC (úroveň důkazu: 4):

- běžný (z jasných buněk) (80–90 %)
- papilární (10–15 %)
- chromofobní (4–5 %)

V řadě studií byla prokázána nejlepší prognóza u pacientů s chromofobním tumorem, následně papilárním a nakonec běžným tumorem (z jasných buněk) [17,18]. Prognostická informace získaná na základě podtypu RCC se však ztrácí při stratifikaci tumoru podle jeho stadia [18].

Tab. 3. Klasifikační systém TNM z roku 2002.

T – primární tumor			
TX	primární tumor nelze hodnotit		
T0	žádný důkaz primárního tumoru		
T1	maximální rozsah tumoru ≤ 7 cm v největším rozměru, ohraničený na ledvinu		
T1a	maximální rozsah tumoru ≤ 4 cm v největším rozměru, ohraničený na ledvinu		
T1b	rozsah tumoru > 4 cm, ale ≤ 7 cm v největším rozměru		
T2	maximální rozsah tumoru > 7 cm, ohraničený na ledvinu		
T3	tumor zasahuje hlavní žíly nebo invaduje přímo do nadledviny nebo perinefrické tkáně, nepřesahuje však Gerotovu fascii		
T3a	tumor invaduje přímo do nadledviny nebo perinefrické tkáně ¹ , nepřesahuje však Gerotovu fascii		
T3b	tumor se makroskopicky rozšiřuje do renální žíly ² nebo jejích segmentálních větví, nebo vena cava pod bránici		
T3c	tumor se makroskopicky rozšiřuje do vena cava nebo její stěny nad bránici		
T4	tumor se rozšiřuje přímo za Gerotovu fascii		
N – regionální lymfatické uzliny			
NX	regionální lymfatické uzliny nelze hodnotit		
N0	v regionálních lymfatických uzlinách nejsou přítomny žádné metastázy		
N1	metastázy přítomny v jediné regionální lymfatické uzlině		
N2	metastázy přítomny ve více než jedné regionální lymfatické uzlině		
<i>pN0 vzorek získaný při lymfadenektomii obvykle zahrnuje osm nebo více lymfatických uzlin. V případě, že jsou lymfatické uzliny negativní, ale není splněn počet vyšetřených uzlin, klasifikujeme tumor jako pN0.</i>			
M – vzdálené metastázy			
MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit		
M0	nejsou přítomny žádné vzdálené metastázy		
M1	jsou přítomny vzdálené metastázy		
skupiny TNM			
stadium I	T1	N0	M0
stadium II	T2	N0	M0
stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
stadium IV	T4	N0, N1	M0
	jakékoli T	N2	M0
	jakékoli T	jakékoli N	M1
¹ zahrnuje renální sinus (prepelvicý tuk)			
² zahrnuje segmentální (větve obsahující svalovinu)			
Odpovědi na různé specifické otázky týkající se klasifikace TNM jsou k dispozici na http://www.uicc.org/tnm			

U pacientů s papilárním RCC byly na základě výsledků identifikovány dvě podskupiny [19]:

- tumory typu I tvoří tumory nízkého grade s chromofilní cytoplazmou a příznivou prognózou
- tumory typu II jsou nejčastěji tumory vyššího grade s eozinofilní cytoplazmou a významnou náchylností ke vzniku metastáz (úroveň důkazu: 3)

Cytogenetická a genetická analýza potvrdila subklasifikaci RCC typu na molekulární úrovni [20–22].

4.2.3 Klinické faktory

Klinické faktory zahrnují celkový stav pacienta, lokalizované symptomy, kachexii, anemii a počet krevních destiček [23–27] (úroveň důkazu: 3).

4.2.4 Molekulární faktory

V současné době probíhá výzkum různých molekulárních markerů: karbonická anhydráza IX (CaIX), vaskulární endotelální růstový faktor (VEGF), faktor vyvolávající hypoxii (HIF), Ki67 (proliferační), p53, PTEN (fosfatáza a homolog tensinu) (buněčný cyklus), E-cadherin a CD44 (buněčná

adheze) [21–22] (úroveň důkazu: 3). V současnosti však nejsou tyto markery běžně užívány.

Stanovení profilu exprese genů umožnilo v nedávné době identifikovat 259 genů, které u běžného RCC umožňují predikci přežití nezávisle na klinických prognostických faktorech, což nasvědčuje tomu, že genetická informace umožní stanovit přesnější prognózu [28].

4.2.5 Prognostické systémy a nomogramy

Doposud byly vyvinuty a validovány různé pooperační prognostické systémy a nomogramy, které užívají nezávislé prognostické faktory [29–35]. Tyto systémy pravděpodobně umožní přesnější predikci doby přežití pacienta než klasifikace TNM nebo stanovení grade podle Fuhrmanové (úroveň důkazu: 3). Podstatná výhoda nomogramů spočívá v tom, že umožňují hodnocení prediktivní přesnosti (PA), která umožňuje objektivní hodnocení všech nových predikčních parametrů. V nedávné době byl sestaven nový předoperační nomogram s vynikající PA [36,37].

4.3 Závěr

Stadium RCC se doporučuje stanovit na základě TNM klasifikace, dále je třeba určit grade podle Fuhrmanové a RCC podtyp (WHO 2004 [16]), všechny tyto modality poskytují významné prognostické informace (úroveň důkazu: 2). V současné době nemáme k dispozici žádné integrované prognostické systémy nebo molekulární markery, které bychom mohli doporučit pro běžnou klinickou praxi. Prognostické systémy a nomogramy lze využít při zařazování pacientů do klinických studií (úroveň důkazu: 2).

Doporučení

Současný klasifikační systém TNM lze doporučit vzhledem k tomu, že poskytuje informace důležité pro stanovení prognózy i volbu terapie (stupeň doporučení: B).

Dále se doporučuje užívat grading systém podle Fuhrmanové a klasifikaci RCC podtypu (stupeň doporučení: B).

Přestože lze tyto prognostické systémy a nomogramy využít při zařazování pacientů do klinických studií, jejich běžné

užívání se nedoporučuje (stupeň doporučení: B).

Pro běžnou klinickou praxi nelze v současné době doporučit žádné molekulární markery (stupeň doporučení: B).

4.4 Literatura

- Sobin LH, Wittekind CH, eds. International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumours. 6th edn. New York: Wiley-Liss, 2002, pp. 193-195.
- Frank I, Blute ML, Leibovich BC et al. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *J Urol* 2005;173(6):1889-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879769>
- Salama ME, Guru K, Stricker H et al. pT1 substaging in renal cell carcinoma: validation of the 2002 TNM staging modification of malignant renal epithelial tumors. *J Urol* 2005;173(5):1492-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821466>
- Ficarra V, Schips L, Guille F et al. Multiinstitutional European validation of the 2002 TNM staging system in conventional and papillary localized renal cell carcinoma. *Cancer* 2005;104(5):968-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16007683>
- Bonsib SM. The renal sinus is the principal invasive pathway: a prospective study of 100 renal cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2004;28(12):1594-600.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15577678>
- Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC et al. Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? *J Urol* 2005;174(4 Pt 1):1218-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145373>
- Han KR, Bui MH, Pantuck AJ et al. TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol* 2003;169(3):899-903; discussion 903-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576809>
- Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC et al. Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a? *J Urol* 2005;173(3):918-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711327>
- Thompson RH, Cheville JC, Lohse CM et al. Reclassification of patients with pT3 and pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy. *Cancer* 2005;104(1):53-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15895375>
- Terrone C, Cracco F, Porpiglia F et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006;49(2):324-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16386352>
- Heidenreich A, Ravary V; European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 2004;22(5):307-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11598260>
- Sheth S, Scatarige JC, Horton KM et al. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT. *Radiographics* 2001;21 Spec No:S237-S254.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11598260>
- Lam JS, Shvarts O, Leppert JT et al. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 2005;173(6):1853-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879764>
- Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6(7):655-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7180965>
- Lang H, Lindner V, de Fromont M et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer* 2005;103(3):625-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611969>
- Eble JN, Sauter G, Epstein JI et al (eds). In: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyons: IARC Press, 2004, p. 7.
- Cheville JC, Lohse CM, Zincke H et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histological subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27(5):612-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12717246>
- Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N et al. Prognostic value of histological subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2763-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837991>
- Delahunt B, Eble JN, McCredie MR et al. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol* 2001;32(6):590-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11431713>
- Linehan WM, Vasselli J, Srinivasan R et al. Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res* 2004;10(18 Pt 2):6282S-9S.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15448018>
- Furge KA, Lucas KA, Takahashi M et al. Robust classification of renal cell carcinoma based on gene expression data and predicted cytogenetic profiles. *Cancer Res* 2004;64(12):4117-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205321>
- Yang XJ, Tan MH, Kim HL et al. A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2005;65(13):5628-37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994935>
- Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG et al. Para-neoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003;170(5):1742-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532767>
- Kim HL, Han KR, Zisman A et al. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized T1 renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;171(5):1810-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076282>
- Patard JJ, Leray E, Cindolo L et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;172(3):858-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310983>
- Bensalah K, Leray E, Fergelot P et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;175(3 Pt 1):859-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469566>
- Patard JJ, Leray E, Rodriguez A et al. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003;44(2):226-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12875943>
- Zhao H, Ljungberg B, Grankvist K et al. Gene expression profiling predicts survival in conventional renal cell carcinoma. *PLoS Med* 2006;3(1):e13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16318415>
- Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166(1):63-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435824>
- Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1649-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11250993>
- Frank I, Blute ML, Cheville JC et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2002;168(6):2395-400.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441925>
- Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003;97(7):1663-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655523>
- Patard JJ, Kim HL, Lam JS et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3316-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310775>
- Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1316-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416852>
- Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T et al. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. *Eur Urol* 2008; Nov 28. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19062157>
- Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U et al. A pre-operative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008; Jul 25. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715700>
- Raj GV, Thompson RH, Leibovich BC et al. Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. *J Urol* 2008;179(6):2146-51; discussion 2151.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423735>

5. LÉČBA LOKALIZOVANÉHO ONEMOCNĚNÍ

5.1 Operace

I v současné době představuje radikální nefrektomie spočívající v odstranění tumorem zasažené ledviny zlatý standard kurativní léčby pacientů s lokalizovaným RCC, která skýtá vysokou pravděpodobnost vyléčení onemocnění [1].

Neexistují žádné důkazy, které by upřednostňovaly jeden konkrétní operační přístup. Důkazy dále prokazují, že v případě negativních nálezů zobrazovacích vyšetření (CT, MRI) při předoperačním hodnocení stadia onemocnění není nutné v rámci operační léčby RCC rutinně provádět adrenalectomii. Toto obecné pravidlo však má dvě výjimky:

- velké tumory horního pólu s rizikem přímého zasažení nadledviny

- tumory > 7 cm v průměru, které mají vyšší riziko šíření metastáz do nadledviny

Radikální lymfadenektomie nevede u pacientů s klinicky detekovatelnými lymfatickými uzlinami a vzdálenými metastázami ke zlepšení doby přežití [2] (úroveň důkazu: 1a). U pacientů s hmatnými (nebo detekovanými pomocí CT) zvětšenými uzlinami se doporučuje provedení lymfadenektomie, jež nám poskytne přesné informace o stadiu onemocnění.

5.1.1 Embolizace

Embolizace tumoru se doporučuje u pacientů:

- s makroskopickou hematurií, u nichž není možné přistoupit k operačnímu zákroku
- u pacientů před resekci velkých paravertebrálních metastáz

Provedení embolizace před rutinní radikální nefrektomií nepřináší žádný benefit (úroveň důkazu: 3) [3–9].

5.1.1.1 Závěr

Radikální nefrektomie podle Robsona již dnes nepředstavuje zlatý standard při léčbě menších renálních tumorů (úroveň důkazu: 2b). V případě normálního výsledku předoperačního CT na nadledvině se nedoporučuje adrenalectomie (úroveň důkazu: 3). Přibližně polovina metastáz do nadledvin je způsobena velkými tumory horního pólu (úroveň důkazu: 3). Vzhledem k tomu, že rozšířená lymfadenektomie nezlepšuje dobu přežití pacientů, u nichž nejsou přítomny klinicky detekovatelné lymfatické uzliny a vzdálené metastázy, omezuje se její využití na stanovení stadia onemocnění u pacientů s hmatnými a zvětšenými lymfatickými uzlinami detekovanými pomocí CT [2] (úroveň důkazu: 1b). RCC s nádorovými tromby mají obvykle vyšší stadium i vyšší grade (úroveň důkazu: 2b) a jsou spojeny s dvojnásobně častým výskytem vzdálených metastáz nebo metastáz do lymfatických uzlin (úroveň důkazu: 3). Tato zvýšená biologická agresivita podmiňuje prognózu významnějším způsobem než

kraniální rozsah trombu v dolní duté žíle (úroveň důkazu: 3) [10–23].

Doporučení

Operační léčba je jedinou možností pro vyléčení RCC. Rutinní provádění rozšířené lymfadenektomie nezlepšuje u pacientů bez detekovatelných lymfatických uzlin dobu přežití. Tuto modalitu je vhodné vyhradit pouze pro účely určení stadia onemocnění (stupeň doporučení: A).

U většiny pacientů (s výjimkou velkých tumorů horního pólu s pravděpodobným zasažením nadledvin) není nutné během nefrektomie provádět adrenalectomii (stupeň doporučení: B).

Pacienti s masivní hematurií nebo intenzivní lokální bolestí mohou mít benefit z paliativního účinku embolizace (stupeň doporučení: C).

5.1.2 Nefrony šetřící operace

Běžné indikace pro nefrony šetřící operaci lze rozdělit do následujících kategorií:

- absolutní (anatomická nebo funkční solitární ledvina)
- relativní (druhá ledvina je funkční, ale ve stavu, který může v budoucnosti vést k poškození její funkce)
- elektivní (lokalizovaný unilaterální RCC a zdravá kontralaterální ledvina)

Relativní indikace zahrnují také pacienty s dědičnými formami RCC, kteří mají vysoké riziko vzniku tumoru v kontralaterální ledvině.

5.1.2.1 Závěr

Nefrony šetřící operace poskytuje pacientům s RCC o velikosti < 4 cm v maximálním průměru dlouhou dobu přežití bez recidivy srovnatelnou s výsledky zaznamenanými po radikální operaci (úroveň důkazu: 2b) [24–26]. Nefrony šetřící operace (prováděná u pacientů s absolutní, nikoli elektivní indikací) je spojena s vyšší mírou výskytu komplikací a vyšším rizikem vzniku lokálně recidivujícího onemocnění, pravděpodobně v důsledku větší velikosti tumoru (úroveň důkazu: 3) [27–28].

Bylo prokázáno, že radikální nefrektomie (ve srovnání s nefrony šetřící operací) je spojena s vyšším rizikem narušení

renální funkce, které může vést až ke vzniku chronické renální nedostatečnosti a proteinurie (úroveň důkazu: 3) [29–31].

V několika studiích byly i u pacientů s větším tumorem (o rozměru až 7 cm), kteří podstoupili nefrony šetřící operaci, zjištěny onkologické výsledky srovnatelné s výsledky dosaženými při radikálním přístupu. V případě, že je resekován celý tumor, nemá šířka chirurgických okrajů vliv na pravděpodobnost vzniku lokální recidivy (úroveň důkazu: 3).

Doporučení

Nefrony šetřící operace představuje zavedenou metodu léčby RCC (stupeň doporučení: B).

V centrech, která mají dostatečnou zkušenost v dané oblasti, je možné pomocí nefrony šetřící operace léčit u vybraných pacientů tumory o velikosti ≥ 4–7 cm v maximálním průměru (stupeň doporučení: B).

Vyššímu riziku lokální recidivy po parciální resekci RCC je možné zamezit zajištěním minimálních chirurgických okrajů (stupeň doporučení: B).

Při nefrony šetřící operaci u pacientů s tumory větších rozměrů se z důvodu vyššího rizika intrarenální recidivy doporučuje intenzivnější sledování (stupeň doporučení: B).

5.1.3 Laparoskopická nefrektomie

Od svého zavedení se nefrony šetřící laparoskopická nefrektomie stala zavedenou metodou operační léčby RCC po celém světě. Při retro- i transperitoneálním laparoskopickém přístupu je třeba dodržovat onkologická pravidla, která jsou platná pro otevřenou operaci:

- včasná kontrola renálních cév před manipulací s tumorem
- široká mobilizace vzorku vně Gerotovy fascie
- prevence traumatizace nebo ruptury vzorku
- zajištění intaktní extrakce vzorku

V rukou zkušených urologů-laparoskopistů a při dodržování výše uvedených pravidel pro otevřenou radikální nefrektomii lze v současné době laparoskopie

kou radikální nefrektomii považovat za standardní metodu léčby pacientů s T1-2 RCC. Údaje týkající se doby přežití bez recidivy zaznamenané po laparoskopické operaci jsou srovnatelné s výsledky otevřené radikální nefrektomie.

5.1.3.1 Závěr

Laparoskopická radikální nefrektomie je ve srovnání s otevřenou operací spojena s nižší morbiditou (úroveň důkazu: 3). V rukou zkušeného operátora je míra kontroly tumoru stejná pro T1-2 i T3 nádory (úroveň důkazu: 3).

Doporučení

Laparoskopickou nefrektomii je vhodné provádět v centrech se specializací na laparoskopické operace (stupeň doporučení: B).

Lze očekávat, že laparoskopická nefrektomie se stane běžnou metodou léčby RCC. Tento přístup je vhodné prosazovat v centrech zabývajících se léčbou renálních tumorů (stupeň doporučení: B).

5.1.4 Parciální laparoskopická resekce ledviny

V rukou zkušeného operátora představuje laparoskopická parciální resekce ledviny u dobře vybraných pacientů alternativu k otevřené nefrony šetřící operaci [32–35]. Nejlepší indikací pro laparoskopickou nefrony šetřící operaci je malý a periferně lokalizovaný renální tumor. Převládá názor, že onkologické výsledky laparoskopické parciální resekce jsou sice shodné s výsledky otevřené nefrony šetřící operace [36,37], nemáme však k dispozici žádné větší studie, které by potvrdily spolehlivý dlouhodobý účinek.

Mezi nevýhody laparoskopického přístupu patří delší doba teplé ischemie a vyšší míra intra- a pooperačních komplikací než při otevřené operaci [38–40].

5.1.4.1 Závěr

Parciální resekci ledviny lze provádět i pomocí laparoskopického přístupu (úroveň důkazu: 2b).

Doporučení

Otevřená parciální resekce ledviny dnes

představuje standardní metodu léčby (stupeň doporučení: C).

Laparoskopická parciální resekce by se měla provádět výhradně v centrech, která mají zkušenost s laparoskopickým přístupem (stupeň doporučení: C).

5.2 Alternativní léčba

Alternativu k operační léčbě RCC představují perkutánní a minimálně invazivní techniky řízené pomocí zobrazovacího vyšetření, např. perkutánní radiofrekvenční (RF) ablace [41,42], kryoablace [43], ablace pomocí mikrovln, laserová ablace a ablace ultrazvukem o vysoké intenzitě (HIFU) (úroveň důkazu: 2b) [44]. Potenciální výhody těchto a dalších technik mohou spočívat v nižší morbiditě, ambulantním provedení zákroku a možnosti léčit i pacienty s vysokým rizikem (úroveň důkazu: 2b).

Indikacemi pro minimálně invazivní techniky, včetně RF ablace, jsou malé, náhodně detekované léze ledvinné kůry u starších pacientů, pacientů s genetickými predispozicemi ke vzniku vícečetných tumorů nebo pacientů se solitární ledvinou nebo bilaterálními tumory (úroveň důkazu: 2b).

Kontraindikacemi pro výše uvedené techniky jsou krátká očekávaná délka zbytku života < 1 rok, přítomnost mnohočetných metastáz nebo obtížně léčitelné onemocnění (z důvodu velikosti nebo lokalizace tumoru). Obecně lze říci, že při léčbě tumorů o velikosti > 5 cm, tumorů v oblasti hilu, proximálním ureteru nebo v centrální oblasti vývodného systému se RF ablace obvykle nedoporučuje [44]. Absolutní kontraindikací jsou nezvratné koagulopatie nebo závažné nestabilní stavy, jako například sepse.

Ačkoli byla zaznamenána nízká míra výskytu komplikací dokonce u pacientů s vysokým rizikem, je třeba získat informace z multicentrických studií, které umožní definovat onkologickou účinnost léčby a výskyt komplikací s těmito modalitami spojený, jako alternativu otevřené nebo laparoskopické operaci.

5.2.1 Závěr

Výše uvedené minimálně invazivní techniky dnes představují experimen-

tální metody léčby karcinomu ledviny. Jejich účinnost je nutné dále posoudit v klinických studiích. Nevýhoda minimálně invazivních metod spočívá v nedostačném histopatologickém vyšetření.

Jejich výhodou je však menší invazivita umožňující léčbu pacientů v horším zdravotním stavu, kteří nemohou podstoupit klasickou operaci (úroveň důkazu: 3).

Doporučení

Neoperační alternativní techniky se v současné době doporučují u pacientů s malými periferními tumory, jimž špatný zdravotní stav nedovoluje podstoupit otevřenou nebo laparoskopickou operaci (stupeň doporučení: B).

Tyto techniky zahrnují perkutánní a minimálně invazivní techniky řízené zobrazovacím vyšetřením, např. perkutánní radiofrekvenční ablací, kryoablací, mikrovlnnou ablací, laserovou ablací a ablací fokusovaným ultrazvukem o vysoké intenzitě (stupeň doporučení: B).

5.3 Adjuvantní terapie

Existují důkazy, že adjuvantní vakcinace může u vybrané podskupiny pacientů podstupujících nefrektomii renálního karcinomu T3 zlepšovat dobu přežití bez progresu. Co se týče vlivu na celkové přežití, je třeba další potvrzení (úroveň důkazu: 1b) [46–50]. Prognostické algoritmy mohou pomoci identifikovat ty pacienty, kteří mohou mít největší benefit z adjuvantní vakcinace.

5.3.1 Závěr

Adjuvantní terapie s aplikací cytokinů nezlepšuje po nefrektomii dobu přežití (úroveň důkazu: 1b).

Doporučení

S výjimkou kontrolovaných klinických studií není adjuvantní terapie po operaci indikována (stupeň doporučení: A).

5.4 Operační léčba metastazujícího RCC (nefektomie tumoru)

Nefektomie má kurativní účinek pouze v případě, že výkon umožňuje excizi všech ložisek nádoru. U většiny pacientů s metastazujícím onemocněním má nefektomie pouze paliativní účinek a je ne-

zbytné aplikovat další systémovou léčbu. V metaanalýze dvou randomizovaných studií srovnávajících účinek nefrektomie v kombinaci s imunoterapií vs účinek samotné imunoterapie byla u pacientů podstupujících nefrektomii zaznamenána delší doba přežití [51]. Nefrektomie metastazujícího onemocnění je indikována u pacientů, kteří mohou podstoupit operaci a kteří jsou v celkově dobrém stavu [52].

5.4.1 Závěr

Nefrektomie tumoru v kombinaci s aplikací interferonu-alfa (INF α) zlepšuje celkovou dobu přežití pacientů s metastazujícím RCC (mRCC), kteří jsou v celkově dobrém stavu (úroveň důkazu: 1b).

Doporučení

Pacientům s metastazujícím RCC, kteří jsou v celkově dobrém stavu, se doporučuje kombinace nefrektomie a aplikace IFN-alfa (stupeň doporučení: A).

5.5 Resekce metastáz

Úplné odstranění metastatických lézí přispívá ke zlepšení klinické prognózy. Při úplné resekcii metastatických lézí nebo izolované lokální recidivě nezlepšuje imunoterapie klinickou prognózu (úroveň důkazu: 2b) [52–56].

5.5.1 Závěr

Metastazektomie umožňuje u pacientů s RCC zlepšení klinické prognózy (úroveň důkazu: 3).

Doporučení

U pacientů v celkově dobrém stavu se synchronním metastazujícím onemocněním se v případě, že je tumor resekovatelný, doporučuje metastazektomie (stupeň doporučení: B).

Pacienti po odstranění metachronních metastáz mají horší prognózu (stupeň doporučení: B).

Metastazektomie by se měla provádět u pacientů s reziduálními a resekovatelnými metastatickými lézemi, kteří odpovídali na imunoterapii a/nebo u pacientů s malým počtem (solitární léze) metachronních metastáz – z důvodu zlepšení prognózy (stupeň doporučení: B).

5.6 Radioterapie metastáz u RCC

Radioterapii lze provádět u vybraných symptomatických pacientů s neresekovatelnými metastázami do mozku nebo skeletu, kteří nereagují na konzervativní léčbu [57–58].

5.6.1 Závěr

Radioterapie metastazujícího RCC může způsobit signifikantní úlevu symptomů a zmírnění bolesti, např. solitární kostní metastázy (úroveň důkazu: 2b).

Doporučení

Ve vybraných případech může radioterapie metastáz do mozku (ozařování celého mozku nebo stereotaktický přístup) a kostních lézí způsobit úlevu symptomů mRCC (stupeň doporučení: B) [59–60].

5.7 Literatura

- Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969;101(3):297-301. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5765875>
- Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM et al; for the EORTC Genitourinary Tract Cancer Group Radical Nephrectomy with and without Lymph-Node Dissection: Final Results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Randomized Phase 3 Trial 30881. *Eur Urol* 2008 Oct 1. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18848382>
- Bakal CW, Cynamon J, Lakritz PS et al. Value of preoperative renal artery embolization in reducing blood transfusion requirements during nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 1993;4(6):727-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8280991>
- Hemingway AP, Allison DJ. Complications of embolization: analysis of 410 procedures. *Radiology* 1988;166(3):669-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3340761>
- Hom D, Eiley D, Lumerman JH et al. Complete renal embolization as an alternative to nephrectomy. *J Urol* 1999;161(1):24-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037359>
- Lanigan D, Jurriaans E, Hammonds JC et al. The current status of embolization in renal cell carcinoma - a survey of local and national practice. *Clin Radiol* 1992;46(3):176-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1395422>
- Munro NP, Woodhams S, Nawrocki JD et al. The role of transarterial embolization in the treatment of renal cell carcinoma. *BJU Int* 2003;92(3):240-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12887475>
- Onishi T, Oishi Y, Suzuki Y et al. Prognostic evaluation of transcatheter arterial embolization for unresectable renal cell carcinoma with distant metastasis. *BJU Int* 2001;87(4):312-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11251521>
- Zielinski H, Szmigielski S, Petrovich Z. Comparison of preoperative embolization followed by radical nephrectomy with radical nephrectomy alone for renal

- cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2000;23(1): 6-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10683065>
- O'Brien WM, Lynch JH. Adrenal metastases by renal cell carcinoma. Incidence at nephrectomy. *Urology* 1987;29(6):605-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3576885>
- Angervall L, Wahlqvist L. Follow-up and prognosis of renal carcinoma in a series operated by perifascial nephrectomy combined with adrenalectomy and retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol* 1978; 4(1):13-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/627219>
- Kozak W, Holtl W, Pummer K et al. Adrenalectomy-still a must in radical renal surgery? *Br J Urol* 1996;77(1):27-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8653312>
- Kuczyk M, Munch T, Machtens S et al. The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience. *BJU Int* 2002;89(6):517-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11942955>
- Kuczyk M, Wegener G, Jonas U. The therapeutic value of adrenalectomy in case of solitary metastatic spread originating from primary renal cell cancer. *Eur Urol* 2005;48(2):252-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15936136>
- Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. Adrenal metastases from renal cell carcinoma: role of ipsilateral adrenalectomy and definition of stage. *Urology* 1997;49(1):28-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9000180>
- Li GR, Soulie M, Escourrou G et al. Micro-metastatic adrenal invasion by renal carcinoma in patients undergoing nephrectomy. *Br J Urol* 1996; 78(6):826-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9014703>
- Leibovitch I, Raviv G, Mor Y et al. Reconsidering the necessity of ipsilateral adrenalectomy during radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urology* 1995;46(3):316-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7660505>
- von Knobloch R, Seseke F, Riedmiller H et al. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: is adrenalectomy necessary? *Eur Urol* 1999;36(4):303-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10473989>
- Zisman A, Wieder JA, Pantuck AJ et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy. *J Urol* 2003;169(3):909-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576811>
- Bissada NK, Yakout HH, Babanouri A et al. Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. *Urology* 2003;61(1):89-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559273>
- Giberti C, Oneto F, Martorana G et al. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases. *Eur Urol* 1997;31(1): 40-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9032533>
- Glazer AA, Novick AC. Long-term followup after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium. *J Urol* 1996;155(2):448-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558632>
- Skinner DG, Pritchett TR, Lieskovsky G et al. Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful long-term survival. *Ann Surg* 1989;210(3):387-92; discussion 392-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2774709>
- Lee CT, Katz J, Shi W et al. Surgical management of renal tumors 4 cm or less in a contemporary

- cohort. *J Urol* 2000;163(3):730-736. *J Urol* 2000;163(3):730-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10687966>
25. Uzzo RG, Novick AC. Nephron-sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol* 2001;166(1):6-18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435813>
26. Delakas D, Karyotis I, Daskalopoulos G, Terhorst B, Lymberopoulos S, Cranidis A. Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: a European three-center experience. *Urology* 2002;60(6):998-1002.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12475657>
27. Kural AR, Demirkesen O, Onal B et al. Outcome of nephron-sparing surgery: elective versus imperative indications. *Urol Int* 2003;71(2):190-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890959>
28. Hafez KS, Fergany AF, Novick AC. Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. *J Urol* 1999 Dec;162(6):1930-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10569540>
29. McKiernan J, Yossepowitch O, Kattan MW et al. Partial nephrectomy for renal cortical tumors: pathologic findings and impact on outcome. *Urology* 2002;60(6):1003-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12475658>
30. Lundstam S, Jonsson O, Lyrdal D et al. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma-long-term results. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37(4):299-304.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12944187>
31. Lau WK, Blute ML, Weaver AL et al. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc* 2000;75(12):1236-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11126830>
32. Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2005;173(1):38-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592021>
33. Ono Y, Hattori R, Gotoh M et al. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: the standard of care already? *Curr Opin Urol* 2005;15(2):75-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15725928>
34. Link RE, Bhayani SB, Allaf ME et al. Exploring the learning curve, pathological outcomes and perioperative morbidity of laparoscopic partial nephrectomy performed for renal mass. *J Urol* 2005;173(5):1690-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821559>
35. Novick AC. Laparoscopic and partial nephrectomy. *Clin Cancer Res* 2004;10(18 Pt 2):6322S-7S.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15448025>
36. Porpiglia F, Fiori C, Terrone C et al. Assessment of surgical margins in renal cell carcinoma after nephron sparing: a comparative study: laparoscopy vs open surgery. *J Urol* 2005;173(4):1098-101.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758709>
37. Matin SF, Gill IS, Worley S et al. Outcome of laparoscopic radical and open partial nephrectomy for the sporadic 4 cm or less renal tumor with a normal contralateral kidney. *J Urol* 2002;168(4 Pt 1):1356-9; discussion 1359-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352392>
38. Rassweiler J, Tsivian A, Kumar AV et al. Oncological safety of laparoscopic surgery for urological malignancy: experience with more than 1,000 operations. *J Urol* 2003;169(6):2072-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771722>
39. Makhoul B, De La Taille A, Vordos D et al. Laparoscopic radical nephrectomy for T1 renal cancer: the gold standard? A comparison of laparoscopic vs open nephrectomy. *BJU Int* 2004;93(1):67-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678371>
40. Wille AH, Roigas J, Deger S et al. Laparoscopic radical nephrectomy: techniques, results and oncological outcome in 125 consecutive cases. *Eur Urol* 2004;45(4):483-8; discussion 488-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15041113>
41. Lui KW, Gervais DA, Mueller PR. Radiofrequency ablation: an alternative treatment method of renal cell carcinoma. *Chang Gung Med J* 2004;27(8):618-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15553610>
42. Lewin JS, Nour SG, Connell CF et al. Phase II clinical trial of interactive MR imaging-guided interstitial radiofrequency thermal ablation of primary kidney tumors: initial experience. *Radiology* 2004;232(3):835-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15333798>
43. Gill IS, Remer EM, Hasan WA et al. Renal cryoablation: outcome at 3 years. *J Urol* 2005;173(6):1903-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879772>
44. Lin CH, Moinzadeh A, Ramani AP et al. Histopathologic confirmation of complete cancer-cell kill in excised specimens after renal cryotherapy. *Urology* 2004;64(3):590.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15351611>
45. Hines-Peralta A, Goldberg SN. Review of radiofrequency ablation for renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(18 Pt 2):6328S-6334S.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15448026>
46. Galligioni E, Quaia M, Merlo A et al. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guérin: five-year results of a prospective randomized study. *Cancer* 1996;77(12):2560-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8640706>
47. Figlin RA, Thompson JA, Bukowski RM et al. Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2521-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561318>
48. Clark JI, Atkins MB, Urba WJ et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21(16):3133-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12810695>
49. Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U et al; German Cooperative Renal Carcinoma Chemo-Immunotherapy Trials Group (DGCIN). Adjuvant treatment with interleukin-2 and interferonalpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer* 2005;92(5):843-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15756254>
50. 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(9409):594-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14987883>
51. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R et al. Cyto-reductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171(3):1071-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767273>
52. Ljungberg B, Landberg G, Alamdari FI. Factors of importance for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma, treated with or without nephrectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2000;34(4):246-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11095082>
53. Pongracz N, Zimmerman R, Kotz R. Orthopaedic management of bony metastases of renal cancer. *Semin Surg Oncol* 1988;4(2):139-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3393777>
54. Tongaonkar HB, Kulkarni JN, Kamat MR. Solitary metastases from renal cell carcinoma: a review. *J Surg Oncol* 1992;49(1):45-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1548881>
55. van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S et al. Metastaticity in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. *Eur Urol* 1999;35(3):197-203.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10072620>
56. Jackson RJ, Loh SC, Gokaslan ZL. Metastatic renal cell carcinoma of the spine: surgical treatment and results. *J Neurosurg* 2001;94(1 Suppl):18-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11147860>
57. Fossa SD, Kjolseth I, Lund G. Radiotherapy of metastases from renal cancer. *Eur Urol* 1982;8(6):340-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6183119>
58. Gez E, Libes M, Bar-Deroma R et al. Postoperative irradiation in localized renal cell carcinoma: the Rambam Medical Center experience. *Tumori* 2002;88(6):500-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597146>
59. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004;363(9422):1665-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15158627>
60. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C et al. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16(6):2261-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626229>

6. SYSTÉMOVÁ TERAPIE METASTAZUJÍCÍHO RCC

6.1 Chemoterapie

Vzhledem k tomu, že RCC vzniká v proximálních tubulech, nachází se zde vysoká hladina exprese na mnoho léků rezistentního proteinu P-glykoproteinu, který je tedy rezistentní i na většinu druhů chemoterapie. Chemoterapie je účinná pouze při kombinaci 5fluorouracilu (5FU) s imunoterapeutickými agens [1].

6.1.1 Závěr

Při léčbě pacientů s mRCC je účinná pouze kombinace 5FU a imunoterapie (úroveň důkazu: 3).

Doporučení

Chemoterapie prováděná v rámci monoterapie není při léčbě pacientů s mRCC účinná (stupeň doporučení: B).

6.2 Imunoterapie

6.2.1 Monoterapie s použitím

interferonu-alfa a kombinovaná aplikace interferonu-alfa s bevacizumabem

V randomizovaných studiích byla při terapii IFN- α u pacientů s mRCC prokázána delší doba přežití než při užívání hormonální terapie [2]. Ve srovnání s placebem byla při aplikaci IFN- α zaznamenána 6–15% míra odpovědi, 25% pokles rizika progresu tumoru a pouze mírný benefit v době přežití (3–5 měsíců) [3,4]. V nedávné době bylo zjištěno, že IFN- α v kombinaci s bevacizumabem dosahuje lepší odpovědi a delšího přežití bez progresu než samotná monoterapie IFN- α [5,6]. Všechny současné randomizované studie srovnávající aplikaci antiangiogenních agens s monoterapií IFN- α jasně prokázaly, že nejlepších výsledků dosahuje aplikace sunitinibu, bevacizumabu v kombinaci s IFN- α nebo temsirolimu [5–8].

6.2.1.1 Závěr

Monoterapie s použitím interferonu-alfa se již v rámci léčby první volby pacientů s mRCC nedoporučuje (úroveň důkazu: 1b).

6.2.2 Interleukin-2

Interleukin-2 (IL-2) se užívá při léčbě mRCC již od roku 1985, míra účinnosti se pohybuje v rozmezí 7–27 % [8–10]. Doposud nebylo stanoveno optimální dávkování IL-2, při vyšší dávce IL-2 však byla zaznamenána déletrvající odpověď (> 10 let) [11]. Toxicita IL-2 je podstatně závažnější než při aplikaci INF- α . Zdá se, že jediným typem RCC, který odpovídá na imunoterapii, je karcinom z jasných buněk. Aplikace IL-2 nebyla ověřena v žádné kontrolované randomizované studii, která by srovnávala benefit tohoto preparátu s nejlepší dostupnou terapií [4].

6.2.2.1 Závěr

Aplikace IL-2 je spojena s větším počtem vedlejších účinků než INF- α . Aplikace vysoké dávky IL-2 dosahuje u omezeného počtu pacientů trvalé odpovědi. IL-2 představuje jediný agens vhodný pro monoterapii, a to pouze u dobře

vybrané populace pacientů s dobrou prognózou.

Doporučení

Monoterapie s použitím interferonu-alfa se již v rámci léčby první volby pacientů s mRCC nedoporučuje (stupeň doporučení: A).

Jako terapie první volby se u pacientů s nízkým a středním rizikem doporučuje aplikace bevacizumabu v kombinaci s INF- α . Klinický benefit imunoterapie IL-2 byl zaznamenán pouze u některých pacientů s tumorem z jasných buněk a nízkým rizikem (stupeň doporučení: B).

Kombinovaná aplikace cytokinů, s dodatečnou chemoterapií ani bez ní, nezlepšuje ve srovnání s monoterapií celkovou dobu přežití (stupeň doporučení: A).

6.3 Preparáty způsobující inhibici angiogeneze

Pokrok v porozumění molekulární biologii umožnil vznik několika nových preparátů pro léčbu mRCC (tab. 4).

U sporadického RCC z jasných buněk způsobuje akumulace HIF vyvolaná deaktivací VHL nadměrnou expresi VEGF a PDGF (růstový faktor odvozený z trombocytů). Oba tyto faktory jsou zodpovědné za podporu neoangiogeneze [12–14]. Tento proces se významně podílí na vzniku a progresi RCC. V současné době jsou v USA a Evropě schváleny čtyři agens pro léčbu mRCC:

- sorafenib (Nexavar®)
- sunitinib (Sutent®)
- bevacizumab (Avastin®) v kombinaci s INF- α
- tamsirolimus (Torisel®)

Několik dalších preparátů způsobujících inhibici abiogeneze, jejich vzájemně

kombinace a kombinace těchto preparátů s cytokiny jsou stále ve fázi výzkumu.

6.3.1 Sorafenib

Sorafenib je perorální inhibitor multikinázy, jehož účinek působí proti Raf-1 serin/threonin kináze, B-Raf, VEGFR-2, PDGFR, FLT-3 a c-KIT. Studie III. fáze srovnávající účinek sorafenibu a placeba po selhání předchozí systémové imunoterapie uvádějí u pacientů užívajících sorafenib zlepšení doby přežití bez progresu o tři měsíce [15]. K tomuto zlepšení došlo u pacientů, kteří přešli z aplikace placeba na aplikaci sorafenibu [16].

6.3.2 Sunitinib

Sunitinib je inhibitor oxindol tyrozin kinázy (TK), který selektivně inhibuje účinek PDGFR, VEGFR, KIT a FLT-3. Tento preparát má antitumorózní a anti-angiogenní účinky. Studie II. fáze testující aplikaci sunitinibu jako monoterapii druhé volby u pacientů s mRCC uvádějí 34–40% míru částečné odpovědi a stabilizaci onemocnění po dobu > tři měsíce u 27–29 pacientů [17].

V nedávné době byla provedena studie II. fáze srovnávající účinek sunitinibu jako monoterapie první volby a účinek IFN- α . U pacientů užívajících sunitinib byla zaznamenána delší doba přežití bez progresu než u pacientů užívajících IFN- α (11 vs 5 měsíců, $p < 0,00001$).

Tyto výsledky prokazují, že monoterapie IFN- α dosahuje u pacientů s mRCC s nízkým a středním rizikem horších výsledků než aplikace sunitinibu [18]. U pacientů užívajících sunitinib byla zaznamenána celková doba přežití 26,4 měsíců, u pacientů užívajících IFN- α 21,8 měsíců ($p = 0,05$) [18]. U pacientů, kteří přešli z léčby pomocí IFN- α na sunitinib ($n = 25$),

Tab. 4. Aktualizovaná doporučení pro systémovou léčbu mRCC první i druhé volby.

Léčba	Riziko nebo předchozí léčba	Doporučovaný preparát
terapie první volby	nízké nebo střední riziko	sunitinib bevacizumab + IFN- α
	vysoké riziko	temsirolimus
terapie druhé volby	cytokiny VEGFR mTOR	sorafenib everolimus klinické studie

byla zaznamenána následující střední doba přežití: 26,4 měsíců při aplikaci sunitinibu a 20,0 měsíců při aplikaci IFN- α ($p = 0,03$). U pacientů, kteří po ukončení studie nepodstoupili žádnou další léčbu, byla zaznamenána následující střední celková doba přežití: 28,1 měsíců při aplikaci sunitinibu a 14,1 měsíců při aplikaci IFN- α ($p = 0,003$).

6.3.3 Monoterapie s použitím

bevacizumabu a kombinovaná aplikace bevacizumabu s interferonem-alfa

Bevacizumab je lidská monoklonální protilátka, která se váže na izoformy VEGF-A. Bylo prokázáno, že aplikace 10 mg/kg bevacizumabu každé dva týdny zlepšuje (ve srovnání s placebem) u pacientů refrakterních na imunoterapii celkovou odpověď (10 %) a dobu přežití bez progresu [19]. V poslední dvojité zaslepené studii III. fáze ($n = 649$) srovnávající účinek bevacizumabu + IFN- α s monoterapií IFN- α [5] byl zaznamenán následující výsledek: 31% míra celkové odpovědi u pacientů užívajících bevacizumab + IFN- α a 13% míra u pacientů užívajících pouze IFN- α ($p < 0,0001$). Střední doba přežití bez progresu se významně zvýšila z 5,4 měsíců při aplikaci IFN- α na 10,2 měsíců při aplikaci bevacizumabu + IFN- α ($p < 0,0001$), tento efekt se však týkal pouze pacientů s nízkým a středním rizikem. U pacientů s vysokým rizikem nebyl zaznamenán žádný benefit. Doposud nemáme k dispozici žádné finální údaje týkající se celkové doby přežití.

6.3.4 Inhibitory mTOR (cíl rapamycinu u savců)

6.3.4.1 Temsirolimus

Temsirolimus je speciální inhibitor cíle rapamycinu u savců (mTOR) [20]. Pacienti s mRCC s vysokým rizikem byli randomizováni k léčbě první volby pomocí temsirolimu nebo monoterapii IFN- α , případně kombinaci obou terapií. Celková doba přežití byla 10,9 měsíců u pacientů užívajících temsirolimus a 7,3 měsíců u pacientů užívajících IFN- α ($p < 0,0069$). U pacientů užívajících kombinaci obou preparátů však nedošlo k významnému zlepšení celkové doby přežití [7].

6.3.4.2 Everolimus

Everolimus je orální inhibitor mTOR. Nová studie III. fáze srovnávala účinek everolimu + BSC (nejlepší podpůrná péče) s placebem + BSC u pacientů, u nichž došlo k selhání anti-VEGF-R léčby. Při aplikaci everolimu byla zaznamenána střední doba přežití bez progresu 4 měsíce, při aplikaci placebo pouze 1,9 měsíce ($p < 0,001$) [12,21].

6.3.5 Závěr

Inhibitory tyrosin kinázy (TKIs) zlepšují v rámci terapie první i druhé volby u pacientů s mRCC dobu přežití bez progresu a celkovou dobu přežití (úroveň důkazu: 1b).

Dále byl prokázán účinek sorafenibu v rámci léčby druhé volby po selhání aplikace cytokinů (úroveň důkazu 1b).

Sunitinib má u pacientů s nízkým a středním rizikem, kteří nebyli dříve léčeni cytokiny, lepší účinek než IFN- α (úroveň důkazu: 1b).

Kombinace bevacizumabu a IFN- α má u pacientů s nízkým a středním rizikem, kteří nebyli dříve léčeni cytokiny, lepší účinek než IFN- α (úroveň důkazu: 1b).

Monoterapie temsirolimem je u pacientů s vysokým rizikem účinnější než aplikace IFN- α nebo kombinovaná aplikace temsirolimu a IFN- α (úroveň důkazu: 1b).

Everolimus prodlužuje u pacientů, u nichž selhala léčba pomocí TKIs, dobu přežití bez progresu.

Role těchto nových preparátů při léčbě mRCC je poněkud rozporuplná a stále probíhají různé studie testující kombinovanou aplikaci těchto medikamentů. Doposud nemáme k dispozici žádné údaje, které by prokazovaly jejich kurativní účinek. Aplikace těchto preparátů pravděpodobně umožní stabilizaci mRCC po delší časový interval. Tento benefit je však nutné posoudit v kontextu toxicity a kvality života pacienta (úroveň důkazu: 4).

Doporučení

Aplikace sunitinibu je doporučována jako terapie první volby u pacientů s nízkým a středním rizikem (stupeň doporučení: A).

Aplikace bevacizumabu a IFN- α je doporučována jako terapie první volby

u pacientů s nízkým a středním rizikem (stupeň doporučení: A).

Aplikace sorafenibu je u doporučována jako terapie druhé volby u pacientů s mRCC, u nichž selhala aplikace cytokinů (stupeň doporučení: A).

Aplikace temsirolimu je doporučována jako terapie první volby u pacientů s vysokým rizikem (stupeň doporučení: A).

Aplikaci everolimu lze doporučit jako terapii druhé volby u pacientů s mRCC, u nichž selhala aplikace inhibitorů tyrosin kinázy (stupeň doporučení: A).

6.4 Literatura

1. Stadler WM, Huo D, George C et al. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *J Urol* 2003;170(4 Pt 1):1141-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501711>
2. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet* 1999;353(9146):14-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023944>
3. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289-96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773181>
4. Coppin C, Porzolt F, Awa A et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD001425.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674877>
5. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007;370(9605):2103-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>
6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215529>
7. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538086>
8. Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;21(85):622-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8468720>
9. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995;13(3):688-96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7884429>
10. McDermott DF, Regan MM, Clark JI et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23(1):133-41.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625368>
 11. 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(16):3127-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915604>
 12. Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS et al. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006;12(24):7215-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189392>
 13. 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(5):427-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890841>
 14. Patarid JJ, Rioux-Leclercq N, Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006;49(4):633-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481093>
 15. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530>
 16. Bellmunt J, Négrier S, Escudier B et al; SIOG Taskforce. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;69(1):64-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774306>
 17. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(1):16-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330672>
 18. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P et al. Overall survival with sunitinib versus interferon alfa as first-line treatment in metastatic renal-cell carcinoma. *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2008. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl.):Abstr 5024.
http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=55&abstractID=32895
 19. 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(5):427-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890841>
 20. Larkin JM, Eisen T. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 60(3):216-26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860997>
 21. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637): 449-56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228>

7. POZOROVÁNÍ PO RADIKÁLNÍ OPERACI RCC

7.1 Úvod

Sledování pacienta po radikální operaci umožní urologům monitorovat nebo identifikovat:

- pooperační komplikace
- renální funkce
- lokální recidivu

- recidivu onemocnění v kontralaterální ledvině
- vznik metastáz

Metody a vhodné načasování vyšetření jsou předmětem mnoha publikací. Přesto však nebylo v otázce sledování pacientů po radikální operaci ledviny dosaženo konsenzu.

Pooperační komplikace a renální funkce jsou hodnoceny na základě odebrání anamnézy, fyzikálního vyšetření a hodnocení hladiny kreatininu v séru. Opakované dlouhodobé monitorování hladiny kreatininu je indikováno v případě, že je před operací renální funkce narušena nebo pokud po operaci dojde k signifikantnímu zvýšení hladiny kreatininu v séru [1].

Lokální recidiva se vyskytuje pouze ve výjimečných případech (1,8 %), ale vzhledem k tomu, že nejúčinnější léčbu představuje cytoredukční operace, je užitečná časná diagnostika [2,3]. K recidivě onemocnění v kontralaterální ledvině dochází také pouze výjimečně (1,2 %). Tento druh recidivy závisí na stavu pozitivních okrajů, multifokalitě a grade onemocnění [4].

Důvodem pro sledování pacienta je časná identifikace metastáz. Šíření tumoru snižuje možnost operační resekce, která představuje u pacientů s resekovatelnou (a nejlépe solitární) metastazující lézí standardní metodu léčby. Časná diagnostika recidivy tumoru v klinických studiích může navíc v případě malého objemu nádoru zvýšit účinnost systémové léčby.

7.2 Které vyšetření je vhodné pro konkrétního pacienta a kdy je třeba je provádět?

Intenzivní sledování s opakovaným radio-

logickým vyšetřením není u všech pacientů nutné, protože například operace malých, dobře diferencovaných tumorů dosahuje téměř vždy vynikajících výsledků. Sledování u jednotlivých pacientů se tedy doporučuje modifikovat s ohledem na riziko vzniku recidivy nebo metastáz. K dispozici nemáme bohužel žádné údaje randomizovaných studií, některé závěry však lze vyvodit z velkých studií s dlouhou dobou sledování (úroveň důkazu: 4).

Tab. 5. Algoritmus vycházející z Mayo Scoring System [13] umožňující u pacientů s renálním karcinomem z jasných buněk predikci výskytu metastáz po nefrektomii.

Charakteristika	Skóre
primární tumor/stadium T	
T1a	0
pT1b	2
pT2	3
pT3–pT4	4
velikost tumoru	
< 10 cm	0
> 10 cm	1
regionální lymfatické uzliny	
pNx/pN0	0
pN1–pN2	2
nukleární grade	
grade 1–2	0
grade 3	1
grade 4	3
nekrotizující tumor	
žádná nekróza	0
nekróza	1

Na základě Mayo Scoring System [13] lze pacienty rozdělit do těchto rizikových skupin: pacienti s nízkým rizikem 0–2, pacienti se středním rizikem 3–5 a pacienti s vysokým rizikem > 6. Užívání těchto bodovacích škál umožní urologům volbu vhodného zobrazovacího vyšetření a identifikaci těch pacientů, kteří vyžadují intenzivní sledování.

Tab. 6. Zvýšené riziko výskytu metastáz (%) po nefrektomii u pacientů s renálním karcinomem z jasných buněk. Riziko definováno na základě rizikových skupin stanovených pomocí Mayo Scoring System [13].

Riziková skupina	1 rok	3 roky	5 let	10 let
nízké riziko	0,5	2,1	2,9	7,5
střední riziko	9,6	20,2	26,2	35,7
vysoké riziko	42,3	62,9	68,8	76,4

Prognostické faktory lze rozdělit do následujících skupin: anatomické (velikost a stadium tumoru, invaze žilního systému, zasažení nadledvin a stav lymfatických uzlin), histologické (grade, přítomnost sarkomu, nekróza a invaze vývodného systému), klinické (celkový stav pacienta, anemie, počet trombocytů a kachexie) a molekulární [5,6].

Ačkoli jsou v současné době testovány různé molekulární markery při použití imunoterapie, vakcíny, genové techniky a techniky ovlivňující angiogenezi, žádná z výše uvedených modalit však dnes není běžně užívána. Podrobnější informace týkající se molekulárních markerů viz kapitola 4.2 Prognostické faktory.

7.3 Možnosti zobrazovacího vyšetření

V případě nízké pravděpodobnosti vzniku recidivy se doporučuje provádět RTG vyšetření hrudníku a ultrazukové vyšetření. U pacientů se středním nebo vysokým rizikem recidivy se provádí CT hrudníku a břicha, při opakovaném provádění CT je však třeba uvážit signifikantní morbiditu v důsledku radiace [7].

V závislosti na dostupnosti nových účinných možností léčby může být zapotřebí přísnější program sledování. Další problematickou otázkou je optimální délka sledování. Dalo by se předpokládat, že sledování pět let po operaci využívající zobrazovací vyšetření je cenově nevýhodné [8]. Pozdní metastázy jsou ve většině případů solitární a vyžadují agresivnější léčbu s kurativním záměrem. Malé tumory v kontralaterální ledvině (2–3 %) lze léčit pomocí nefrony šetřící operace. U tumorů o velikosti < 4 cm není po parciální resekci ledviny a radikální nefrektomii zaznamenán žádný rozdíl v recidivě [9].

Několik výzkumných skupin vyvinulo klasifikační systémy a algoritmy využívající výše uvedené proměnné, které umožňují rozdělení pacientů v závislosti na riziku vzniku recidivy nebo metastáz do skupin s nízkým, středním a vysokým rizikem. Frekvence a typ vyšetření se u jednotlivých skupin liší [10–13]. Příklady těchto klasifikačních systémů jsou uvedeny v tab. 5 a 6.

7.4 Závěr

V případě velmi nízkého rizika recidivy tumoru nebo jeho systémové progresse není nutné při běžném vyšetření v rámci sledování provedení CT. CT se u těchto pacientů doporučuje pouze v případě výskytu symptomů souvisejících s tumorem.

U pacientů se středním rizikem se doporučuje intenzivní sledování zahrnující pravidelné CT scanování na základě nomogramů (na základě rizika). U pacientů s vysokým rizikem se doporučuje rutinní provádění CT (stupeň doporučení: 4).

Doporučení

Intenzitu sledování u jednotlivých pacientů je třeba přizpůsobit riziku recidivy tumoru nebo případně jeho systémové progresi. Stanovení vhodného sledování umožňuje nomogram pro rozdělení pacientů podle rizika (stupeň doporučení: C).

7.5 Literatura

1. Lau WK, Blute ML, Weaver AL et al. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc* 2000;75(12):1236-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11126830>
2. Itano NB, Blute ML, Spotts B et al. Outcome of isolated renal fossa recurrence after nephrectomy. *J Urol* 2000;164(2):322-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10893575>
3. Sandhu SS, Symes A, A'Hern R et al. Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *BJU Int* 2005;95(4):522-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705072>
4. Bani-Hani AH, Leibovich BC, Lohse CM et al. Associations with contralateral recurrence following nephrectomy for renal cell carcinoma using a cohort of 2,352 patients. *J Urol* 2005;173(2):391-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643178>
5. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT et al. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 2005;173(6):1853-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879764>
6. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N et al. Prognostic value of histological subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2763-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837991>
7. Ionising Radiation (Medical Exposures) Regulations

2000. National Radiation Protection Board 2000 www.hpa.org.uk

http://www.hpa.org.uk/radiation/understand/radiation_topics/medical/diagnostic_radiology/national_reference_doses.html

http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1195733806727?p=11589346078298

8. Montie J. Follow-up after partial or total nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1994;21(4):725-7.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7974900>

9. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2181-5; quiz 2435.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126781>

10. Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T et al. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU Int* 1999;84(4):405-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10468753>

11. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166(1):63-7.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435824>

12. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognosticated nomogram and risk group stratification system. *J Urol* 2005;174(2):466-72; discussion 472; quiz 801.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16006866>

13. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003;97(7):1663-71.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/126555238>.

8. PŘEHLED NEJVÝZNAMNĚJŠÍCH DODATKŮ, O NĚŽ BYLA ROZŠÍŘENA AKTUALIZOVANÁ VERZE RCC GUIDELINES (2009)

Prognóza

Prognostické nomogramy byly validovány. Jedna z jejich výhod spočívá v možnosti stanovit přesnost predikce.

Léčba

Aplikace IFN- α v rámci monoterapie první volby se již u pacientů s mRCC nedoporučuje.

Aplikaci bevacizumabu a IFN- α lze doporučit jako terapii první volby u pacientů s mRCC s nízkým a středním rizikem.

Aplikaci everolimu lze doporučit jako terapii druhé volby u pacientů s mRCC, u nichž selhala aplikace inhibitorů tyrosin kinázy (TKI).

9. ZKRATKY UŽITÉ V TEXTU

Tento seznam neobsahuje nejběžnější zkratky

5FU	5-fluorouracil	IL-2	interleukin-2	RF	radiofrekvence
BBS	nejlepší podpůrná péče	mRCC	metastazující karcinom z renálních buněk	TNM	klasifikace tumor–uzlina–metastáza
CT	počítačová tomografie	MRI	zobrazovací vyšetření magnetickou rezonancí	USG	ultrazvukové vyšetření
FLT-3	tyrosin kináza 3 podobná FMS	mTOR	cíl rapamycinu u savců	VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor
HIF	faktor vyvolávající hypoxii	PA	přesnost predikce	VEGFR	receptor vaskulárního endoteliálního růstového faktoru
HIFU	fokusaný ultrazvuk o vysoké intenzitě	PDGF	destičkový růstový faktor	VHL	von Hippel-Lindau
INF α	interferon alfa	PDGFR	receptor destičkového růstového faktoru	WHO	Světová zdravotnická organizace
		RCC	karcinom z renálních buněk		