

Pokročilý karcinom ledviny – současné trendy terapie (1. 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 největším výskytem karcinomu ledviny na světě. Významná část nemocných je stále ještě primárně diagnostikována až ve stadiu pokročilého onemocnění nebo k progresi dochází v průběhu dalšího sledování. První část článku je zaměřena na epidemiologická data, na současný pohled na molekulární patofyziologii rozvoje RCC, na obecné principy cílené biologické léčby, na význam cytoredukční nefrektomie při použití imunoterapie a na jednotlivé možnosti biologické léčby. Druhá část se věnuje postavení a integraci chirurgické léčby, případně dalších alternativních miniinvasivních technik léčby lokálně pokročilého či metastazujícího karcinomu ledviny (mRCC) při v současnosti používaných režimech cílené biologické léčby. Pozornost je věnována prognostickým kritériím a stratifikaci nemocných k jednotlivým režimům cílené biologické léčby. Základem léčby pokročilého onemocnění je komplexní léčba, integrující především chirurgické či nové miniinvasivní ablační techniky s léčbou systémovou. Mezi největší pokroky léčby u generalizovaného onemocnění patří v posledním období biologická léčba s použitím preparátů sunitinib (Sutent®) a sorafenib (Nexavar®), které jsou považovány za léky první volby v I. a II. linii léčby generalizovaného RCC a statisticky významně prodlužují přežití nemocných. Kromě tradičních preparátů pro systémovou imunoterapii, kterými jsou interferon- α (INF α) a interleukin 2 (IL-2) se stále více uplatňují i další preparáty pro cílenou systémovou léčbu. Jedná se například o bevacizumab (Avastin®), temsirolimus či everolimus. V minulosti prakticky neléčitelné kostní metastázy jsou v posledních letech rovněž příznivě ovlivnitelné. Jako nový zlatý standard se v prevenci a léčbě skeletálních komplikací (SREs) používá zoledronát (Zometa®), který signifikantně snižuje riziko kostních komplikací. Článek upozorňuje na současné trendy léčby 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®), chirurgie, nefrektomie, metastazektomie, radiofrekvenční ablace.

Advanced kidney cancer – current trends in treatment (part 1)

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.

Key words: 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®), surgery, nephrectomy, metastasectomy, radiofrequency ablation.

Urolog. pro Praxi, 2009; 10(3): 182–189

Epidemiologie

Karcinom ledviny (RCC) je třetím nejčastěji se vyskytujícím urologickým maligním onemocněním po karcinomu prostaty a karcinomu močového měchýře. Celosvětově je diagnostikováno více než 200 000 nových případů RCC a přibližně 100 000 nemocných zemře každý rok na toto onemocnění. Největší incidence je hlášena z vyspělých zemí (Severní Amerika, Evropa a Austrálie) (89). V zemích Evropské unie je ročně diagnostikováno více než 40 000 nových případů RCC. Také v České republice jeho incidence trvale stoupá a je nejvyšší na celém světě. Příčina není známa. V roce 2005 činila incidence v ČR 22,4/100 000 u mužů, a 9,7/100 000 u žen. Větší množství náhodně zachycených drobných nádorů, umožněné zdokonalením zobrazovacích metod vysvětluje vzestup incidence pouze částečně. Nádory se vyskytují ve všech věkových skupinách s nejvyšším výskytem v 5.–7. dekádě. V poměru zhruba 2:1 postihuje častěji muže. Stoupá rovněž mortalita onemocnění, v České republice dosáhla v roce 2005 hodnoty 9,7/100 000 u mužů, a 3,5/100 000 u žen. Pro letošní r. 2009 je očekávání incidence RCC pro Českou republiku

1 857 případů a prevalence 15 723 nemocných (15). V časných stádiích lokalizovaného RCC je onemocnění léčitelné chirurgicky a v současnosti je v indikovaných případech preferována miniinvasivní léčba s využitím endoskopických metod, jako je laparoskopie či da Vinci roboticky asistovaná operace (24, 32, 33, 37, 48, 60, 61, 67, 86). Nesystematický screening vede k posunu stadia karcinomu ledviny v době diagnózy směrem k nižším stádiím („down-stage shift“), nicméně stále zhruba 20–30 % nemocných má v době primární diagnózy onemocnění již prokazatelné vzdálené metastázy a u dalších zhruba 20–40 % pacientů, kteří byli primárně léčeni jako lokalizované onemocnění, se metastázy objeví v průběhu dalšího sledování (64). Prognóza nemocných s neléčeným metastatickým onemocněním (mRCC) je velmi špatná a 5leté přežití se týká pouze 0–10 % případů. V průměru je však doba přežívání u mRCC pouze 7–12 měsíců. Při zohlednění všech těchto faktorů bylo zkalkulováno, že ročně v EU zemře více než 20 000 nemocných s RCC (71). Navíc se ukazuje, že i v současné době zachytu drobných nádorů, který je umožněn zdokonalením zobrazovacích metod, se stále zvyšuje výskyt

mRCC a v USA se jedná o 25 % z nově diagnostikovaných tumorů (40).

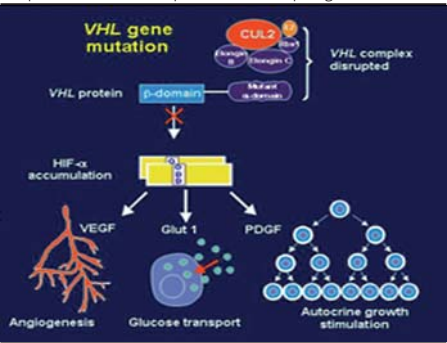
Molekulární patofyziologie rozvoje RCC a cílená léčba

Přes nedávno dosažené pokroky poznání patofyziologie vzniku RCC (obrázek 1) a pokroky v systémové cílené léčbě lokálně pokročilého a mRCC (obrázek 2), musíme mít na mysli, že u těchto nemocných je nejlepší komplexní přístup s integrací konvenční chirurgické léčby, případně dalších nových postupů s léčbou systémovou k zajištění optimální péče o tyto nemocné.

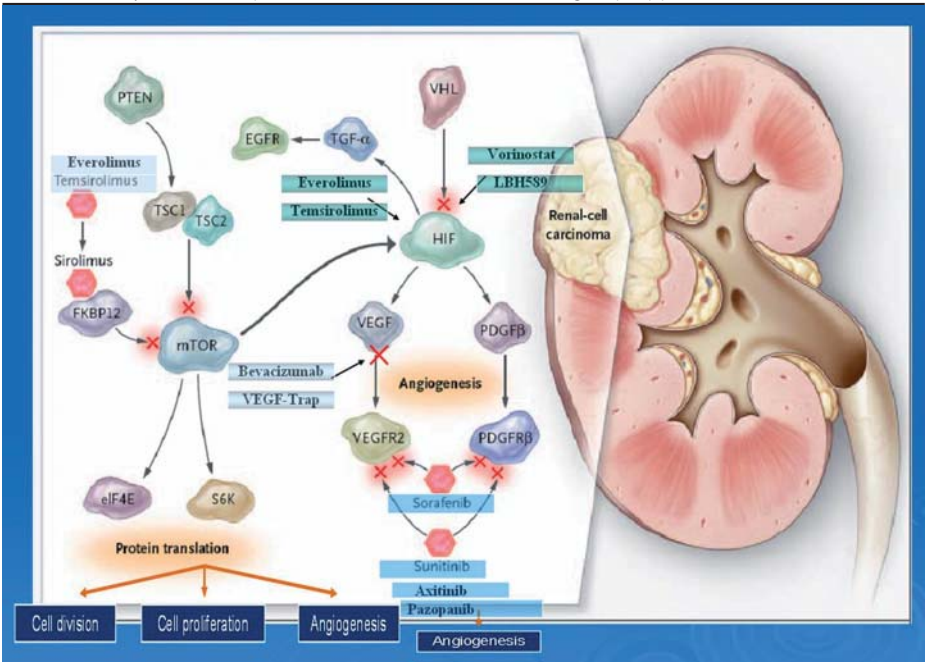
Role cytoredukční nefrektomie (CNE) v době imunoterapie

Klinický benefit cytoredukční nefrektomie (CNE) je zřejmý při řešení lokálních projevů onemocnění, mezi které patří krvácení, bolesti, případně paraneoplastické projevy či mechanické obtíže a dyskomfort způsobený objemným tumorem (obrázek 3a, b, c). CNE je ve většině publikací spojena s rizikem nezanedbatelné morbidity (13–16 % ve většině studií) a dokonce mortality (0–4 % ve většině

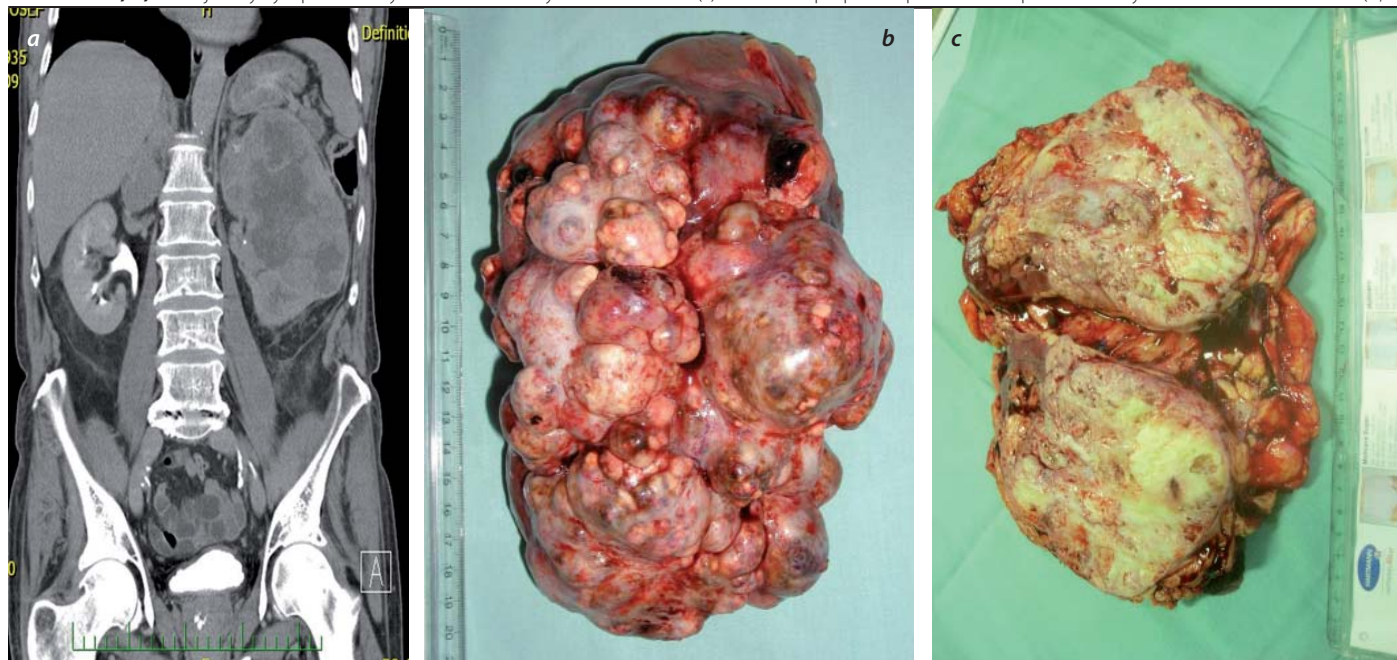
Obrázek 1. Schéma molekulární patofyziologie rozvoje RCC. Inaktivace či defekt tumorsupresorového von Hippel-Lindau (VHL) genu má za následek absenci VHL genového produktu (pVHL), což při nedostatku pVHL v buňkách vede k akumulaci vysokých hladin HIF faktoru (hypoxic-inducible factor). Jedná se o známý mechanismus, který aktivuje několik patofyziologických kaskád, jež se především prostřednictvím angiogeneze uplatňují v rozvoji a progresi RCC. Mezi mediátory angiogeneze patří především VEGF faktor (vascular endothelial growth factor) a PDGF faktor (platelet-derived growth factor), jež prostřednictvím erythropoietinu vedou ke zvýšení produkce erytrocytů a zvýšení metabolismu u Glut-1 a TGF- α faktoru (transforming-growth factor) a tím ke stimulaci autokrinního růstu. Zdroj internet <http://cme.medscape.com/viewprogram/8838>



Obrázek 2. Schéma základních mechanismů působení preparátů cílené biologické léčby na patofyziologii RCC. Základní principy a mechanismy působení již užívaných a zkoumaných preparátů pro cílenou léčbu RCC a schématické znázornění jejich efektu na patofyziologické kaskády uplatňující se u RCC. Zdroj internet <http://clients.onlinevideoservice.com/goc/pili.ppt>



Obrázek 3a, b, c. Objemný symptomatický karcinom ledviny v CT zobrazení (a) a enblock preparátu po následně provedené cytoreduktivní nefrektomii (b, c)



studii) a s rizikem, že některé symptomy mohou perzistovat (103). Vzhledem k těmto okolnostem je ve vybraných případech vhodné zvážit také další metody s menší invazivitou, mezi které patří také možnost robotického (60, 61) či laparoskopického výkonu (20, 37, 38), angioembolizace (7) nebo také perkutánní radiofrekvenční ablace tumoru (59) či kryoablační metody atd. (19, 37). Nicméně CNE může vést ke zlepšení kvality života a je důležitým momentem pro psychiku nemocných (101). Přínosem je také znalost přesné histologie (6), která bude zřejmě ovlivňovat výběr léčebné strategie i při užití cílené biologické léčby (16). V minulosti, kdy nebyla k dispozici žádná efektivní systémová léčba, byla CNE prováděna s nadějí na následnou regresi metastáz. Tento fenomén je však velmi vzácný, byl popsán pouze u 0,8% nemocných bez další adjuvantní terapie (78). Lepší šanci na regresi metastáz po provedené CNE má podskupina nemocných s pouze plicními metastázami, kde bylo hlášeno 4,4% příznivých odpovědí (72). Role CNE se upevnila v době, kdy základem systémové léčby mRCC byla imunoterapie. V případě, že nebyla provedena CNE a nemocní byli léčeni pouze cytokiny, byla patrná odpověď na tuto léčbu pouze v 6% případů (124), což upozornilo na negativní imunosupresivní efekt ponechaného primárního tumoru. Následně byly provedeny dvě velmi kvalitní randomizované studie hodnotící CNE + interferon (IFN) versus samotnou aplikaci IFN (27, 77). Celkem bylo hodnoceno 331 pacientů, z nichž 165 bylo randomizováno ke kombinované léčbě a 166 pouze k aplikaci IFN. Průměrná doba přežití

v první skupině (CNE+IFN) byla 13,6 měsíců a ve druhé skupině pouze s IFN byla 7,8 měsíce. Celkově bylo tedy zlepšeno přežívání o 5,8 měsíce ve prospěch kombinované léčby CNE + IFN (26). V uvedené studii byla zaznamenána 3 úmrtí v souvislosti s léčbou. Jednalo se o 2 případy po CNE a jedno v souvislosti s IFN. Výrazná toxicita v souvislosti s medikací IFN byla zaznamenána v 5,2% ve skupině léčené CNE a v 11% ve skupině léčené pouze IFN. Tyto studie potvrdily statisticky významný přínos CNE pro nemocné s mRCC, kteří byli následně pooperačně léčeni adjuvantní systémovou imunoterapií.

Význam chirurgické léčby je zřejmý také z výsledků publikovaných ve studii hodnotící 91 nemocných s limitovaným rozsahem metastatického postižení. U 61 nemocných byla kromě CNE provedena kompletní exstirpace zjevných metastáz. Průměrná doba přežití byla u této skupiny 30 měsíců. V druhé skupině 30 nemocných, kdy byla provedena pouze CNE, se jednalo jen o 12 měsíců (100).

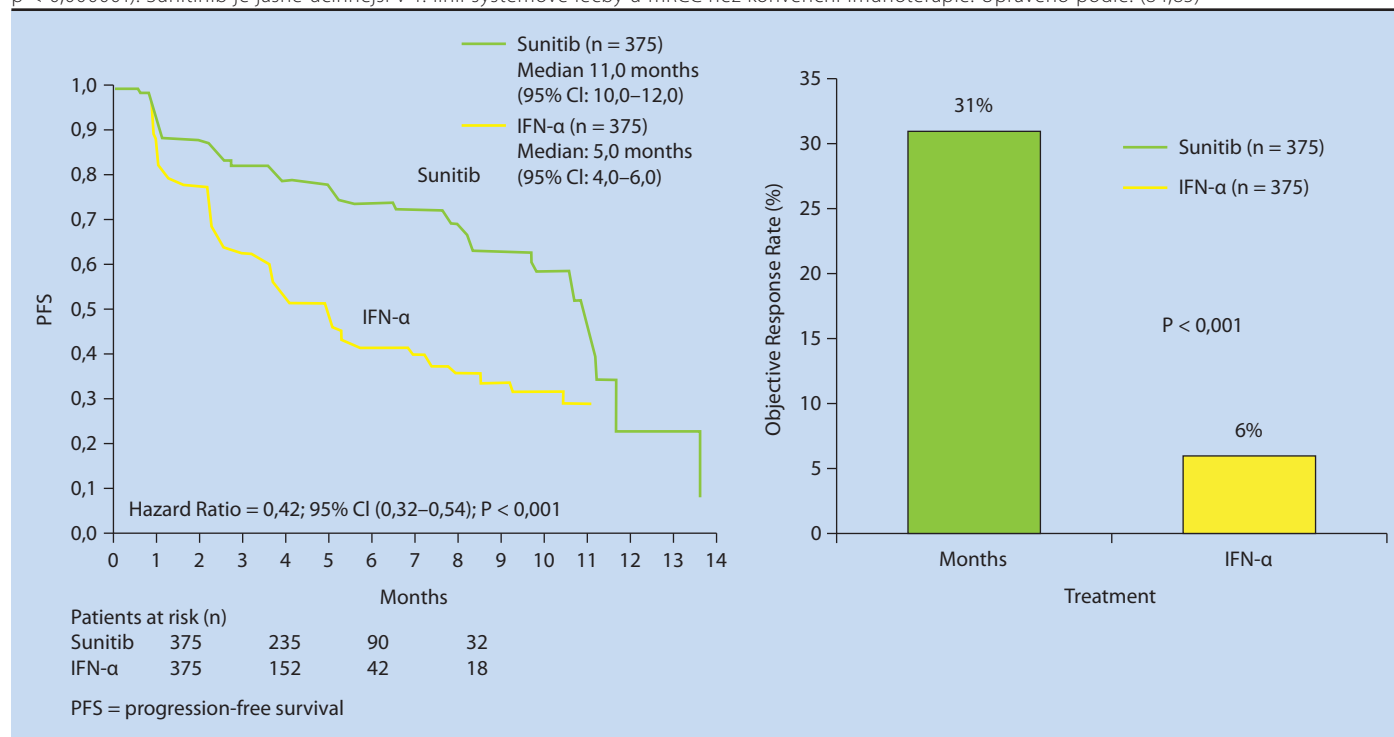
Nový zlatý standard systémové léčby – biologická léčba

Současný vývoj nových léčebných strategií cílené molekulární systémové léčby přináší prostor pro další zkvalitnění komplexní péče o nemocné s lokálně pokročilým a mRCC a překonává tak výsledky v minulosti zaznamenané i při kombinovaných režimech, používajících imunoterapii či její kombinaci s chemoterapií (3, 4). Mezníkem ve vývoji systémové léčby mRCC se stala studie z r. 2007 (85), porovnávající efektivitu do té doby standardně používaného

interferonu-alfa (IFN- α) s novým preparátem – **sunitinib (Sutent®, Pfizer Inc)**. Sunitinib je selektivní oxindoltyrozinkinázový inhibitor (TKI), který řadíme k preparátům tzv. biologické léčby. Principem biologické léčby blokující angiogenezi je inhibice určitých proteinů tyrozinkinázy (TK) a jejich receptorů, mezi které patří především VEGFR – (vascular endothelial growth factor receptor) a také PDGFR (receptor pro růstový faktor z destiček). Následkem a hlavním mechanismem účinku antiVEGF terapie je silná inhibice angiogeneze a následná inhibice proliferace nádorových buněk. Jednalo se o studii III. fáze srovnávající sunitinib (50 mg/den podávaném v cyklu 4 týdnů a následovaném 2 týdny bez léčby) versus IFN- α podávaných v 1. linii léčby mRCC, kdy byla zaznamenána objektivní odpověď (RR – response rate) na léčbu ve 31% (sunitinib) versus 6% (IFN- α). Při podání sunitinibu došlo ke statisticky významnému prodloužení doby do progresu onemocnění (PFS – progression-free survival), který byl ve větvi se sunitinibem více než dvakrát delší (11 měsíců versus 5 měsíců, $p < 0,000001$). Jednalo se o první jasný důkaz, že sunitinib je v 1. linii systémové léčby u mRCC účinnější než konvenční imunoterapie (85). Tento zřejmý pokrok v systémové léčbě mRCC (graf 1), který přináší pro nemocné biologická léčba, se odrazil do nových standardních postupů a **biologická léčba byla doporučena v 1. i v 2. linii léčby mRCC již v r. 2007 v platných doporučeních European Association of Urology (EAU Guidelines) pro léčbu mRCC** (70).

Při dalším hodnocení efektivity sunitinibu ve studii 375 nemocných byla zjištěna objektivní

Graf 1. Porovnání efektivity sunitinibu verzus interferon-alfa (IFN- α) v 1. linii léčby mRCC. Při podání sunitinibu dochází k statisticky významnému prodloužení doby do progresu onemocnění (PFS – progression-free survival), který byl ve větvi se sunitinibem více než dvakrát delší (11 měsíců versus 5 měsíců, $p < 0,000001$). Sunitinib je jasně účinnější v 1. linii systémové léčby u mRCC než konvenční imunoterapie. Upraveno podle: (84,85)



odpověď u 174 (46 %) nemocných s PFS 10,8 měsíců (rozmezí 10,6–12,6 měsíců) (82). Navíc již bylo zaznamenáno navození kompletní či téměř kompletní remise při použití sunitinibu u mRCC nejen v 1. linii léčby, ale také již po předchozí antiVEGF cílené léčbě (34). Při zavádění nových moderních diagnosticko-léčebných postupů do klinické praxe je kromě efektivity dalším velmi důležitým posuzujícím kritériem otázka ekonomických nákladů a rentability. To se samozřejmě týká také nových léčebných strategií u mRCC. Dle kalkulovaného Markova modelu pro 10letý časový horizont byla hodnocena efektivita a rentabilita nových preparátů tj: sunitinib verzus sorafenib, temsirolimus nebo kombinace bevacizumab a interferon-alfa (IFN- α). Projekt modelu vycházel z dat o přežití nemocných a z nákladů na 6týdenní cyklus léčby z dosud publikovaných studií a jejich extrapolaci na data při použití IFN- α . Efektivita byla měřena a převáděna na rok života (per life year LY), roku života bez progresu (progression-free LY tj.: PFLY) a dosažené kvality roku života (quality-adjusted life year – QALY). Tato analýza dat odhalila dosažení ziskovosti pro 10letou vzájemnou poměrnou rentabilitu – sunitibu oproti sorafenibu v následujících kalkulovaných cenách: 57 545 US\$ pro LY; 28 000 US\$ pro PFLY a 60 005 US\$ pro QALY. Sunitinib byl v této analýze také cenově výhodnější než temsirolimus nebo kombinace bevacizumab a IFN- α . Při takovémto komplexním zhodnocení bylo zjištěno,

že sunitinib je neefektivnější a nejrentabilnější alternativou pro 1. linii léčby nemocných s mRCC (9). Vzhledem k těmto skutečnostem, kdy se sunitinib stal novým zlatým standardem pro 1. linii léčby nemocných s mRCC, je velmi vhodné aby další léčebné strategie byly srovnávány právě se sunitinibem (42).

Tyto poznatky byly podpořeny řadou dalších studií, které dokumentují lepší výsledky biologické léčby oproti v minulosti standardně používané imunoterapii. Další velmi významnou studií v tomto ohledu byla placebem kontrolovaná studie III. fáze, srovnávající další preparát pro biologickou léčbu ze skupiny TKI respektive multikinázových inhibitorů (MKI), – **sorafenib (Nexavar®, Bayer Pharmaceuticals)** na velké skupině – celkem 905 již dříve imunoterapií léčených nemocných s mRCC. Nemocní léčení sorafenibem (800 mg/den) měli PFS dvojnásobně delší než v placebovém rameni (24 týdnů verzus 12 týdnů, $p < 0,000001$). Jedná se o první randomizovanou studii III. fáze, která demonstruje statisticky významný benefit v prodloužení PFS při použití TKI v 2. linii systémové léčby u mRCC (21) viz. také graf 2. Rovněž u obou nových preparátů sunitinibu a sorafenibu v těchto studiích nepřesahoval výskyt závažnějších vedlejších účinků 3–4 stupně 10 % (85). Na základě výsledků studií III. fáze je v současnosti standardním postupem v 1. linii systémové léčby u mRCC použít sunitinib nebo temsirolimus (70).

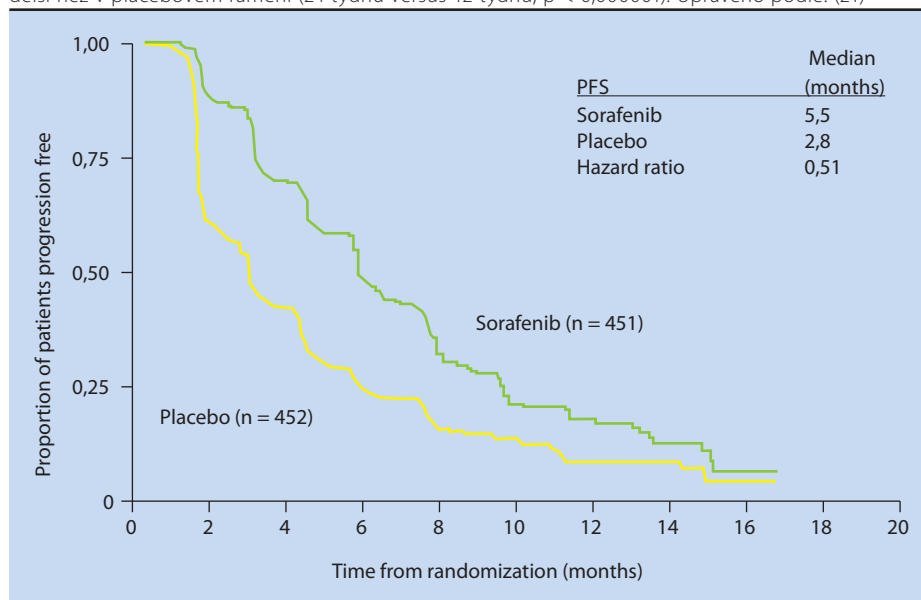
Je zřejmé, že oba preparáty tj.: sunitinib i sorafenib mohou mít signifikantní příznivý efekt také v 2. linii léčby mRCC i po předchozím selhání antiangiogenní systémové léčby celou řadou preparátů (jednalo se thalidomid, lenalidomid, bevacizumab, volociximab, axitinib – AG13736), jak se ukázalo ve studii hodnotící celkem 30 takto dříve léčených nemocných (120). Dalším zkoumaným preparátem je **bevacizumab (Avastin®, Genentech, Roche)**, což je rekombinantní humánní monoklonální protilátka proti VEGF, s velmi dobře popsáním bezpečnostním profilem u populace více než 200 000 nemocných léčených pro různé onkologické diagnózy (128). Jeho využití pro mRCC vychází ze studie III. fáze srovnávající aplikaci samotného IFN- α (9 mil UI s.c. 3x týdně po dobu 1 roku) nebo v kombinaci s bevacizumabem (10 mg/kg, i.v. každý 15. den až do progresu onemocnění). Studie hodnotila 649 nemocných s mRCC, u kterých byla dříve provedena CNE (22). Objektivní odpověď byla 30,6 % a 12,4 % při použití kombinací léčby verzus samotný IFN- α ($p < 0,0001$). Stran dosažené účinnosti se jedná o další potenciální alternativu první linie léčby mRCC, nicméně studie byla zastavena pro vyšší výskyt toxicity ve skupině bevacizumab + IFN- α (28 %) než u samotného IFN- α (12 %). Východiskem se může stát redukce dávky interferonu, jak naznačuje analýza podskupiny nemocných ze studie Avoren, kterým byla dávka IFN- α snížena, což vedlo ke snížení to-

xicity při zachovaném přínosu této kombinace (grafy 3a, b).

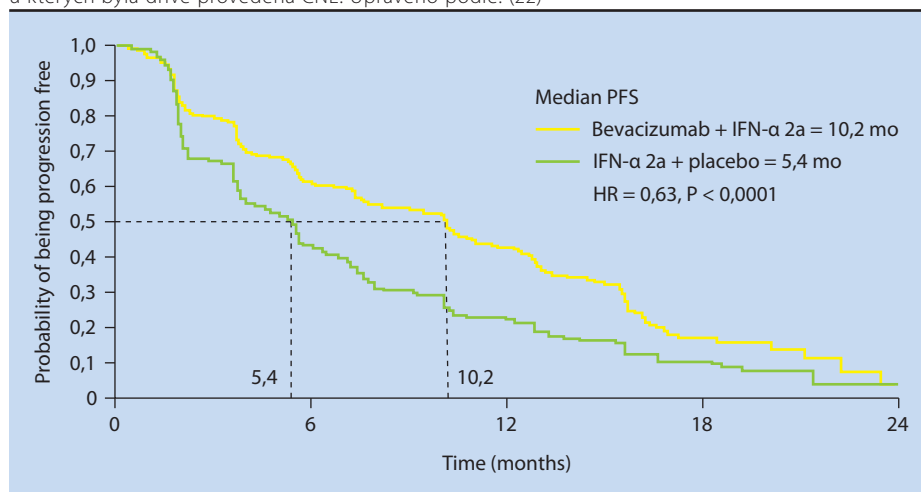
Systémová léčba již také prokázala přínos pro nejrizikovější nemocné s mRCC, kteří byli na základě zhodnocení nálezů klasifikováni jako skupina se špatnou prognózou. Jedná se o studii III. fáze srovnávající další preparát pro léčbu mRCC, kterým je **temsirolimus (CCI-779, Torisel®, Wyeth Pharmaceuticals)**, jehož hlavním mechanismem působení je inhibice mTOR (mammalian target of rapamycin) kinázové aktivity (111). Do studie bylo zařazeno 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 (41). Střední doba celkového přežití OS (overall survival) byla delší pouze u podskupiny pacientů, kteří dostávali samotný temsirolimus ve srovnání s nemocnými, kteří dostávali IFN- α nebo kombinaci temsirolimus + IFN- α (10,9 vs. 7,3 vs. 8,4 měsíce, $p = 0,069$) (graf 4). Mezi nejčastější vedlejší účinky spojené s léčbou 3–4 stupně patřila asténie, anémie a dyspnoe. Jednalo se o první důkaz, že inhibice mTOR v 1. linii léčby u nemocných s velmi rizikovými charakteristikami mRCC, klasifikovanými jako se špatnou prognózou může prodloužit OS.

Everolimus, podobně jako rapamycin, je inhibitorem mTOR-proteinkinázy (mammalian target of rapamycin), multifunkční kinázy zprostředkující signální transdukcí, jež se podílí na přenosu proliferačních stimulů a urychlení buněčného přechodu z fáze G1 do fáze S. Výsledkem působení everolimu je narušení této signální dráhy a zablokování buňky ve stadiu G1 buněčného cyklu. Proteinkináza mTOR také řídí dráhu angiogeneze prostřednictvím HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α) a VEGF, vedoucí k proliferaci endoteliálních a hladkých svalových buněk. Na základě své centrální pozice v transdukcí signálů, regulaci translace a proteosyntézy se mTOR-proteinkináza stala významným cílem vývoje protinádorové léčby a její úloha je nadále zkoumána. Další význam a účinnost léčby everolimem u nemocných s metastatickým karcinomem ledviny byly předmětem klinické studie III. fáze RECORD-1 (renal cell cancer treatment with oral RAD001 given daily). Jednalo se o dvojité zaslepenou multicentrickou studii, v níž byl porovnáván everolimus s placebem u 410 pacientů s metastatickým karcinomem ledviny po selhání sunitinibu nebo sorafenibu, kteří byli randomizováni buď do větve s everolimem (272 pacientů), nebo do větve, v níž byla poskytována pouze podpůrná péče

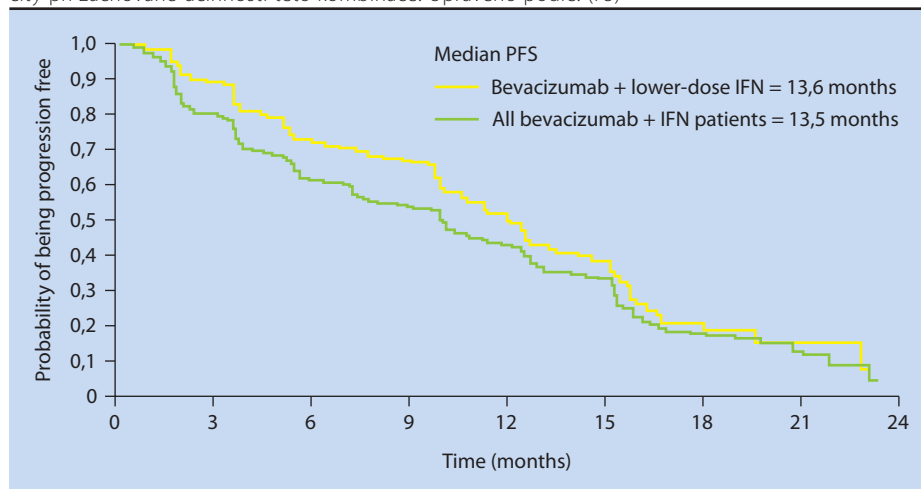
Graf 2. Porovnání efektivity sorafenibu s placebem v 2. linii léčby mRCC. Nemocní léčení v randomizované studii sorafenibem (800 mg/den) v rámci 2. linie systémové léčby u mRCC měli PFS dvojnásobně delší než v placebovém rameni (24 týdnů versus 12 týdnů, $p < 0,000001$). Upraveno podle: (21)



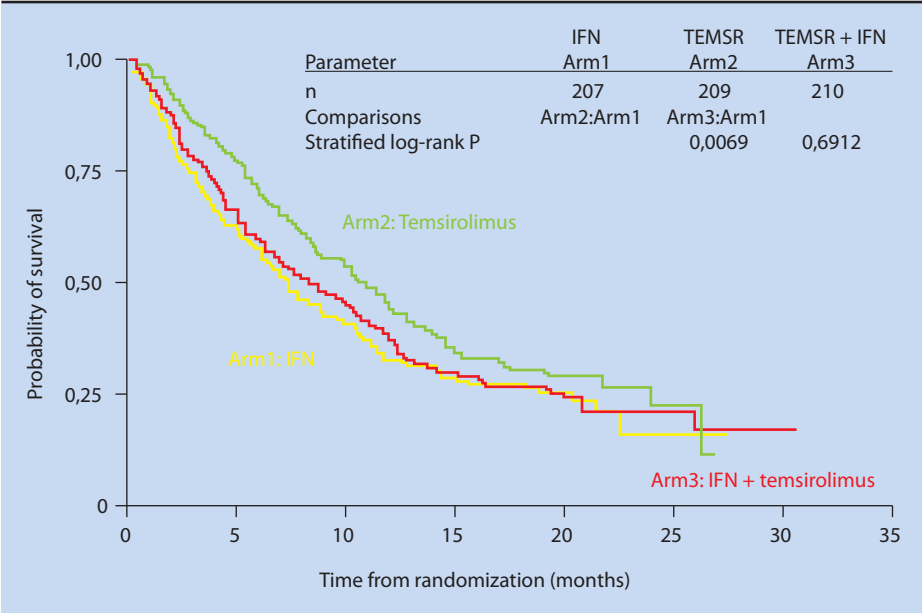
Graf 3a. Porovnání efektivity kombinace bevacizumab + IFN- α oproti samotnému IFN- α . Nemocní léčení bevacizumab + IFN- α oproti samotnému IFN- α v randomizované studii Avoren pro mRCC, u kterých byla dříve provedena CNE. Upraveno podle: (22)



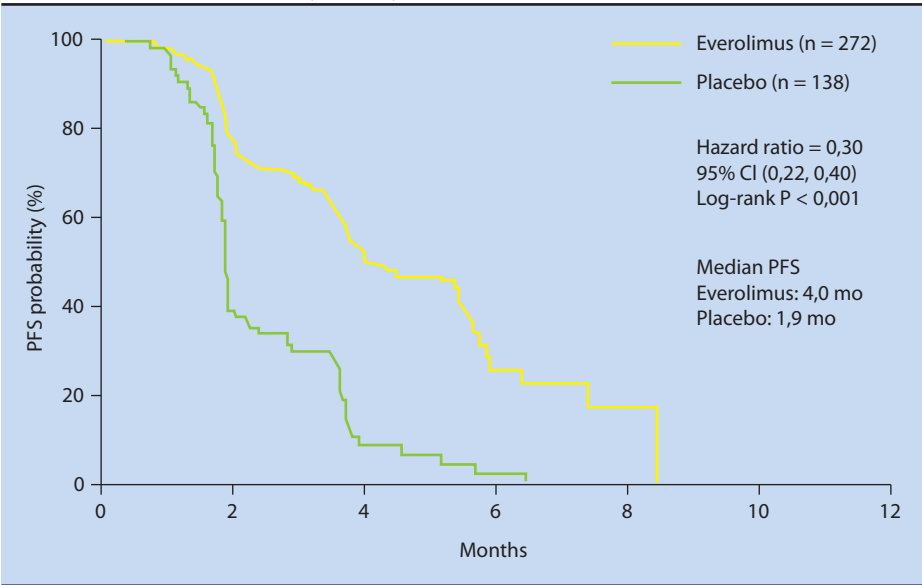
Graf 3b. Porovnání efektivity kombinace bevacizumab + IFN- α oproti samotnému IFN- α . Toxicita kombinace bevacizumab + IFN- α se může snížit po redukcí dávky interferonu jak naznačuje analýza podskupiny nemocných ze studie Avoren, kterým byla dávka IFN- α snížena, což vedlo ke snížení toxicity při zachované účinnosti této kombinace. Upraveno podle: (75)



Graf 4. Porovnání efektivity temsirolimu versus interferon alfa (IFN-α) v 1. linii léčby u nemocných s velmi rizikovými charakteristikami mRCC, klasifikovanými jako se špatnou prognózou mRCC. Samotný temsirolimus (inhibitor mTOR) v 1. linii léčby u nemocných s velmi rizikovými charakteristikami mRCC, klasifikovanými jako se špatnou prognózou versus IFN-α zlepšuje celkové přežití OS (overall survival) proti samotnému IFN-α (10,9 vs. 7,3 měsíce, p = 0,069). Upraveno podle (41).



Graf 5. Porovnání efektivity everolimus versus placebo v 2. linii léčby mRCC. Porovnáván efektivity – everolimus versus placebo u 410 pacientů s metastatickým karcinomem ledviny po selhání sunitinibu nebo sorafenibu v léčbě mRCC. Upraveno podle (83)



(best supportive care, 138 pacientů). Nemocní užívali everolimus v dávce 10 mg/den, délka jednoho cyklu byla 28 dní. Pro významný rozdíl v účinnosti mezi oběma větvemi byla studie ukončena po progresi 191 pacientů – 101 (37 %) případů ve skupině s everolimem a 90 (65 %) v placebo skupině, poměr rizika (hazard ratio) 0,3 (95 % interval spolehlivosti (CI – confidence interval): 0,22–0,40, p < 0,0001), střední doba přežití bez známek progresu 4,0 (95 % CI: 3,7–5,5) vs. 1,9 (1,8–1,9) měsíce (83). Studie jednoznačně prokázala prodloužení přežití bez známek progresu ve srovnání s placebem u pacientů s metastatickým karcinomem ledviny po progresi při léčbě

inhibitory tyrosinových kináz (graf 5). Dalším zjištěním vyplývajícím z této studie je, že klinická rezistence na VEGF automaticky neznamená rezistenci na inhibitory mTOR, jakým je everolimus. Everolimus se podává perorálně, je dobře snášen, závažné nežádoucí účinky se vyskytují vzácně. Po registraci se everolimus stane lékem volby ve druhé linii cílené léčby metastatického karcinomu ledviny (118).

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. Praha: Galén, 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. Belldegrun AS, Klatte T, Shuch B, Larochelle JC, Miller DC, Said JW, Riggs SB, Zomorodian N, Kabbavar 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 Sep 29; PMID: 18823034.

9. Benedict A, Charbonneau C, Hidi J, Kim ST, Negrier S. Economic evaluation of sunitinib, sorafenib, bevacizumab/interferon-α or temsirolimus in 1st-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): an indirect comparison. *J Clin Oncol* 2008; 26(Suppl.): 5048.

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

11. 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.

12. 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.

13. Čtvrtlík 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.

14. 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.

15. Dušek L, Pavlík T, Koptíková J, Mužík J, Májek O, Abrahámová J, Vyzula R Finek 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.

16. Dutcher JP, Szczylak 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.

17. 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.

18. Dvořáček J. Nádory ledvin. In: Dvořáček J. Urologie praktického lékaře. ISV Praha 2000: 129–133.

19. Eret V, Hora M, Ferda J, Chudáček Z, Hes O, Úrge T, Klečka J. Nejnovější metodiky v chirurgické léčbě nádorů ledvin. *Ces Urol* 2009; 13(1): 24–25.

20. Eret V, Hora M, Klečka J, Stránský P, Ferda J, Hes O, Úrge T. Laparoscopic radical nephrectomy-the cohort of 150 patients. *Cas Lek Cesk* 2007; 146(10): 758–762.

21. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, et al. TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2): 125–134.
22. 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.
23. 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.
24. Fiala R, Všetická J. Laparoskopická ručně asistovaná resekce ledvin za využití radiofrekvenční koagulace. *Ces Urol* 2008; 12(2): 117 Abstract 60.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Gronka L, Poršová M, Kolombo I, Poněšický J, Porš J, et al. Karcinom ledviny – současné trendy. *Urolog. pro Praxi* 2008; 9(3): 120–127.
31. Hanuš T. Surgical management of renal tumours with vena cava involvement: is it a job of urologists? *Ces Urol* 2009; 13(1): 25–28.
32. Hartmann I, Študent V, Grepl M, Hrabec M, Vidlář A. Laparoskopická nefrektomie – zlatý standard? *Ces Urol* 2008; 12(2): 116 Abstract 58.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Holtl 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.
37. 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.
38. Hora M. Nádory ledvin. *Urolog. pro Praxi* 2005; 1: 28–30.
39. Hora M, Klečka J jr., Stránský P, Hes O. Antegrádní provedení miniinvasivní nefroureterektomie (Laparoskopická nefrektomie s následnou endoskopickou excizí ureterovezikální junctce). *Ces Urol* 2005; 9(2): 29.
40. Hock LM, Lynch J, 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.
41. 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.
42. Hutson TE. Sunitinib (Sutent®) for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8(11): 1723–1731.
43. 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.
44. Choueiri TK, Rini B, 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.
45. Jacobsohn KM, Wood CG. Adjuvant therapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2006; 33: 576–582.
46. 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.
47. 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.
48. Kaplan O, Köhler O, Kočárek J, Belej K, Drlik P, Pokorný J, et al. Roboticky asistované resekce tumorů ledvin – první zkušenosti. *Ces Urol* 2008; 12(2): 118 Abstract 62.
49. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, et al. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2261–2266.
50. Kawaciuk I. Epidemiologie karcinomu ledviny. *Urolog. pro Praxi* 2005; 6: 248–252.
51. Kawaciuk I. Prognóza karcinomu ledviny. Praha: Galén, 2005.
52. Klatte T, Pantuck AJ, Riggs SB, Kleid MD, Shuch B, Zomorodian N, Kabbinnar FF, Belldegrun AS. Prognostic factors for renal cell carcinoma with tumor thrombus extension. *J Urol* 2007; 178(4 Pt 1): 1189–1195.
53. 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.
54. Klener P, Abrahámová J. Nádory ledvin. In: Klener P. *Klinická onkologie*. Galén a Karolinum 2002; 435–442.
55. 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.
56. Kolombo I, Kolombová J, Beňo P, Toběrný M, a kol. Mezioborová spolupráce v urologii. *Urolog. pro Praxi* 2007; 8(6): 262–267.
57. Kolombo I, Kolombová J, Dvořáček J, Hanuš T, et al. Skeletální postižení v uroonkologii. Praha: Galén 2005.
58. Kolombo I, Kolombová J, Vlášek T. Místo bisfosfonátů při skeletálním postižení v uroonkologii. *Urolog. pro Praxi*, 2006; 5: 228–242.
59. Kolombo I, Kříž R, Janoušková L, Poněšický J, Beňo P, Toběrný M, Černohorský S, Bartůňek 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.
60. Kolombo I, Toběrný M, Černohorský S, et al. Laparoskopické roboticky asistované operace ledvin. *Endoskopie* 2008; 17(1–2): 35–42.
61. Kolombo I, Toběrný M, Černohorský S, et al. Robotické operace v urologii. *NEUMM* 2008; 2: 84–93.
62. 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.
63. 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: 235–62.
64. Lam JS, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance following radical or partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Curr Urol Rep* 2005; 6: 7–18.
65. Lang H, Jacquemin D. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *EAU Update Series* 2003; 1: 215–219.
66. 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.
67. Lenko V, Čermák A, Kala Z, Kysela P, Pacík D. Prvé zkušenosti s využitím rádiokrekvenční energie při resekčních nefron šetriacích výkonech při ochoreniach obličiek. *Ces Urol* 2008; 12(2): 120 Abstract 65.
68. 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.
69. 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.
70. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Mersenburg AS, Mulders PFA, Patard J-J, Sinescu IC. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma, EAU, Update 2007. www.uroweb.org.
71. Ljungberg B. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004; 93: 118–125.
72. Marcus SG, Choyke PL, Reiter R, et al. Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. *J Urol* 1993; 150: 463–466.
73. 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.
74. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi 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.
75. 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.
76. Melichar B. Metastatic karcinom ledviny. In: Dvořáček J. *Uroonkologie*. Praha: Galén, 2005: 51–60.
77. 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.
78. 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.
79. Morávek P. Nádory ledvin a horních močových cest. Chirurgická terapie. In: Dvořáček J, Babjuk M, et al. *Onkourologie*. Praha: Galén a Karolinum 2005: 44–56.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.

84. 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.
85. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115–24.
86. Navrátil P, Pacovský J, Všetická J, Podhola M, Matějková M, Zachoval R. Resekce ledvin radiofrekvenčním nožem – radikalita a destrukce funkčního parenchymu. *Ces Urol* 2008; 12(2): 120 Abstract 64.
87. 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.
88. 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.
89. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.
90. Patard JJ. New treatment options for renal cell cancer – critical evaluation. *Eur Urol Suppl* 2008; 7(5): 443–446.
91. 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.
92. Petruželka L. Nový algoritmus léčby metastazujícího onemocnění karcinomu ledviny. *Ces Urol* 2009; 13(1): 33–36.
93. Pfanenschmidt 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.
94. 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.
95. 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.
96. Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, Wilding G, Hudes GR, Bolte O, Motzer RJ, Bycott P, Liau KF, Freddo 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.
97. Roman CD, Choy H, Nanney L, et al. Vascular endothelial growth factor – mediated angiogenesis inhibition and postoperative wound healing in rate. *J Surg Res* 2002; 105: 43.
98. 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.
99. Rovný A, Filipínský P, Šabacký I, et al. Nádory ledvin. In: Adam Z, Vorlíček J. Speciální onkologie. Masarykova univerzita, Brno 2002; 139–149.
100. Russo P, Synder M, Vickers A, et al. Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer. *Scientific World Journal* 2007; 7: 768.
101. 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.
102. Sachs DC, Inamasu J, Mendel EE, Guiot BH. Transoral vertebroplasty for renal cell metastasis involving the axis: case report. *Spine* 2006 Nov 15; 31(24): E925–E928.
103. Sengupta S, Leibovich B, Blute M, et al. Surgery for metastatic renal cell cancer. *World J Urol* 2005; 23: 155.
104. 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.
105. 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.
106. Shuch B, La Rochelle JC, Klatte T, Riggs SB, Liu W, Kabinavar FF, Pantuck AJ, Belldegrin AS. Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival. *Cancer* 2008; 113(7): 1641–1648.
107. Shuch B, La Rochelle JC, Wu J, Klatte T, Riggs SB, Kabbina-var F, Belldegrin AS, Pantuck AJ. Performance status and cytoreductive nephrectomy: redefining management in patients with poor performance. *Cancer* 2008; 113(6): 1324–1331.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. Sun S, Lang EV. Bone metastase from renal cell carcinoma: Preoperative embolization. *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9: 263–269.
114. Svoboda T, Fínek J, Holubec L. Adjuvantní léčba nádorů ledvin. *Ces Urol* 2009; 13(1): 29.
115. Swanson DA, Orován WL, Johnson DE, a kol. Osseous metastases secondary to renal cell carcinoma. *Urology* 1981; 18: 556–561.
116. Swanson DA. Metastazující karcinom ledviny: Integrace chirurgické léčby a systémové farmakoterapie. *AUA Update Series* 2003; české vydání 7: 1–8.
117. Šafařík L, Novák K, Sedláček J, Macek P, Pešíl 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.
118. Študentová H, Melichar B. Everolimus v léčbě nádorových onemocnění. <http://www.farmakoterapie.cz/cz/Clanek/992>.
119. 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.
120. 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.
121. Thelen A, Jonas S, Benckert C, et al. Liver resection for metastases from renal cell carcinoma. *Word J Surg* 2007; 31: 802–807.
122. 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).
123. 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.
124. 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.
125. Wronski M, Arbit E, Russo P, Galichich JH. Surgical resection of brain metastases from renal cell carcinoma in 50 patients. *Urology* 1996; 47: 187–193.
126. 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.
127. Yen CP, Sheehan J, Patterson G, Steiner L. Gamma knife surgery for metastatic brain stem tumors. *J Neurosurg* 2006; 105: 213–219.
128. 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

