

Karcinóm obličky

patrí medzi najčastejšie ochorenia obličiek v našej populácii. So stúpajúcim vekom, morbiditou je ťažko liečiteľným ochorením. Toto ochorenie má stúpajúci výskyt na Slovensku a tomuto negatívnemu trendu v súčasnej dobe čelia hlavne urológovia i onkológovia na Slovensku. Pokročilý renálny karcinóm jej jednou z najrezistentnejších malignít na cytotoxickú liečbu. Vývoj novej cielenej liečby bol výsledkom pochopenia nových biologických ciest v liečbe renálneho karcinómu.

ÚVOD

Karcinóm obličiek predstavuje 2-3% malignít dospelých, je na siedmom mieste vo výskyte u mužov a deviatom mieste karcinómov žien (RINI,2009). Vo svete zaznamenávame 209 000 nových prípadov ročne, 102 000 pacientov ročne zomiera. Aktívne a pasívne fajčenie, artériová hypertenzia sú rizikových faktorom vzniku renálneho karcinómu (RCC) (ESCUДИER, 2014).

Najzávažnejším problémom je vysoká agresivita obličkových karcinómov. Viac ako 40 % pacientov na toto ochorenia zomiera. Nepriaznivým faktorom je schopnosť týchto nádorov progredovať v ďalšom priebehu, a to i po mnohých rokoch od stanovenia diagnózy (Petruželka, 2011).

Uvedenie 7 nových látok za posledných 8 rokov zmenilo systémovú terapiu metastatického renálneho karcinómu, zlepšilo prognózu mediána prežívania o 1 - 2 roky (ESCUДИER, 2012): štyri multitargetové multinkinázové inhibítory tyrozínkináz (TKis): sorafenib (STERBERG, 2010) sunitinib, pazopanib (RINI, 2011), monoklonovej protilátky proti VEGF receptoru bevacizumabu (HUDES, 2007); dva mamaliárne ciele rapamycinu (mTOR), na inhibícii mTOR sú zamerané temsirolimus (WOTZER, 2008) a everolimus (CANCER, 2013).

Systémová liečba pokročilého karcinómu prešla počas posledných rokov dramatickými zmenami a behom tejto doby sme boli svedkami významného pokroku v liečbe metastatického renálneho karcinómu (mRCC). Približne 2 - 3 % karcinómov obličky je hereditárnych a sú popisované viaceré autozomálne dominantné syndrómy, každý s rozdielnym genetickým základom a fenotypom, najznámejším je Von Hippel Lindauova choroba. V posledných rokoch je mnoho génov spojených s karcinómom obličky (PBRM1, SETD2, BAP, 0). Ich úloha v patogenéze a ak prognostického markeru je stále skúmaná (Zemanová, 2013).

1. KARCINÓM OBLIČKY

1.1 Definícia a charakteristika

Malígne ochorenia postihujúce obličku môžu byť primárne alebo sekundárne. Sekundárne obličkové nádory bývajú väčšinou klinicky asymptomatické a diagnostikujú sa až po smrti pacienta (INOUE, 1998).

Karcinóm obličky (RCC) je heterogénne ochorenie, ktoré sa rozdeľuje do dvoch skupín: clear cell (ccRCC), ktorý predstavuje približne 80 až 85% obličkových epiteliálnych tumorov, a non clear cell karcinóm (non-ccRCC), ktorý uzatvára zvyšok 15 – 20 % tumorov, niektoré tumory majú zmiešanú histológiu (MAI, 2010).

Svetlobunkový karcinóm obličky je najčastejším subtypom RCC u dospelých (70 - 85 %), ccRCC (TICKOO, 2010) so stratou 3p a klasického svetlobunkového aspektu buniek, príslušného glykogénu a lipidov v ich cytoplazme. Multilokulárny cystický karcinóm obličiek, pozostávajúci z množstva cýst v línii svetlých buniek, so solídnymi tumorálnymi plochami, je neoplázia s nízkym malígnym potenciálom (PATARD, 2005). Papilárny karcinóm obličky (7 - 15 %) charakterizuje distribúcia malígnych buniek okolo kapilárnej kóry (papíl) z 50 - 70% tumorov ako je známe s trizómiou T, 12, 16, 17, 20 (DELAHUNT, 1997).

V 73 % prípadov, bunky majú nedostatočnú cytoplazmu a sú klasifikované ako typ I. V 42 % prípadov, bunky majú eozinofilickú cytoplazmu a sú klasifikované ako typ II. Niektorí patológovia preferujú subklasifikáciu tumorov podľa nukleárnej veľkosti (SIKA-PAOTONU, 2006).

Hybridný onkocytóm/chromofógný RCC sa vyskytuje ako Birt-Hogg-Dubého syndróm sporadicky. Belliniho tumory sa vyskytujú v menej ako v 1 % prípadov. Mucinózny tubulárny a vretenovitý karcinóm zaradujeme medzi low grade a indolentné tumory, ktoré výnimočne metastázujú do lymfatických uzlín (ESCUDIER, 2014).

1.2 Symptómy a prejavy ochorenia

Klasická triáda karcinómu obličiek (bolesť v boku, hematúria a palpovateľná abdominálna tumorózna masa) sa vyskytuje u 9 % pacientov s lokálne pokročilým ochorením (SKINER, 1971).

Ďalšie symptómy a prejavy sú spájané s inváziou do príľahkých štruktúr, alebo vzdialených metastáz. Hematúria je pozorovaná iba pri tumoróznych inváziách štruktúr, alebo vzdialených metastázach. Vo včasných štádiách bola hematúria pozorovaná u takmer 40 % pacientov (MOTZER, 2009).

Tumorózny útvar v abdomene palpovateľný pri tumore spodného pólu obličky je u dospelých pacientov. Masa je vo všeobecnosti tvrdá, homogénna, nekrehká, pohyblivá s dýchaním. Skrotálna varikokéla, ktorá je vo väčšine prípadov na ľavej strane sa vyskytuje u 11% pacientov (PATIL, 2009). U mnohých pacientov s mRCC sú prítomné alebo sa vyvíjajú systémové symptómy alebo paranepoplastické syndrómy. V niektorých prípadoch existuje ektopická produkcia viacerých hormónov (erytropoetin, gonadotropiny, somatomotropin, renin, glukagón, inzulín) (NAJJAR, 2014). Anémia, ktorá môže prechádzať diagnóze mRCC niekoľko mesiacov pred stanovením diagnózy sa vyskytuje u 29 až 88 % pacientov s pokročilým ochorením (BRACADA, 2014).

Hepatálna dysfunkcia sa menšej miere vyskytuje u pacientov s mRCC. Ak sa vyskytuje bez prítomnosti metastáz nazýva sa Stauferov syndróm. V súbore 365 pacientov 21 % malo paraneoplastickú eleváciu alkalickéj fosfatázy (MOETZER, 2012). Ak sa vyskytuje hepatálna dysfunkcia, sprevádzajú ju teploty, strata hmotnosti, únava a horšia prognóza (MOTZER, 2014).

Dlhodobá elevácia pečeňových enzýmov môže predstavovať recidívu alebo vzdialené metastatické ochorenie (MOTZER, 2013). Teplota, ktorá sa vyskytuje u 20 % pacientov, je zvyčajne intermitentná a frekventná, sprevádzaná nočným potením, anorexiou, stratou hmotnosti a únavou (RINI, 2012).

Hypekalcémia vyskytujúca sa u 15% pacientov s pokročilým mRCC je mutlifaktoriálnej genézy (OGRADY, 1965).

Rovnako ako iné nádorové ochorenia aj mRCC sprevádza klinicky závažná malnutrícia až kachexia (GOLD, 1996).

1.3 TNM klasifikácia

TNM klasifikácia nádorov obličiek je klasifikácia vychádzajúca z parenchýmu obličiek (MKN-0-2 C64). Táto klasifikácia sa spravidla využíva pre karcinóm z renálnych buniek. Ako regionálne uzliny sú popisované hilové uzliny, paraaortálne a parakaválne uzliny (AJCC, 2002).

V štádiu I (T1N0) vo väčšine publikovaných súborov päťročná doba prežitia je viac ako 90 %. V klinickom štádiu II (T2N0) je päťročná doba prežitia medzi 75 – 79 % a v III. klinickom štádiu (T3N0 alebo T3N1) u pacientov po nefrektómii je v rozmedzí od 59 – 70 % (GILBERT, 2006).

V multivariantnej analýze s 1124 pacientmi sa 10-ročné prežívanie pohybovalo v štádiu T1 alebo T2 na hranici 43% a 41%. V štádiu III bolo popisované 5-ročné prežívanie po nefrektómii na úrovni 59 – 70%. (GILBERT, 2006). Pacienti s postihnutím renálnej vény a dolnej dutej žily sa priradujú do skupiny štádia III. Avšak viaceré včasné štúdie neidentifikovali ako nepriaznivé faktory postihnutia renálnej vény z hľadiska prognózy (FICCARA, 2001), mnohé štúdie dokázali, že postihnutie vena cava a tumorový trombus sú dôležitými prognostickými faktormi (HATCHER, 1991). V 303 prípadoch pacientov v štádiu III multivariantná analýza dokázala, že pacienti s inváziou do vylučovacieho močového systému majú signifikantne horšie celkové 5-ročné prežívanie v porovnaní s pacientmi bez invázie 23 % versus 30 % (ANDERSON, 2011).

Na základe prognostických faktorov možno odhadnúť biologické chovanie ochorenia. Pre RCC bolo vyvinutých niekoľko prognostických modelov. Prvý model prognostického rizika bol vypracovaný ešte v roku 1999 v MSKCC) na základe retrospektívnej analýzy 670 pacientov s mRCC liečených v klinickej štúdii konvenčnou chemoterapiou alebo cytokýnmi interferón-alfa (IFN- alfa) interleukin-2 (IL-2), alebo ich kombináciou (MOTZER, 1999).

Stanovili sa rizikové faktory spojené s kratšou dobou prežitia:

- znížený stav výkonnosti podľa Karnovského (PS, performance status) 80 %
- zvýšená koncentrácia laktát dehydrogenázy (LDH) 1,5 nad horný limit
- znížená koncentrácia hemoglobínu spodný limit
- vysoká koncentrácia korigovaného kalcia 10 mg/dl
- primárne neuskutočnená nefrektómia (MOTZER, 2004)

2. DIAGNOSTIKA

2.1 Diagnostika renálneho karcinómu

Rozhodujúcimi v diagnostike RCC sú zobrazovacie metodiky, na základe ktorých sa posudzuje rozsah i generalizácia ochorenia. Vylučovacia metodika: vylučovacia urografia má veľký význam pri pátraní po príčinách hematurie, kde v rámci diferenciálnej diagnostiky musíme uvažovať aj o uroteliálnom karcinóme horných močových ciest (MICKISCH, 2002).

Renálna angiografia má význam pre posúdenie anatómie cievneho zásobenia pri plánovanej resekcii obličky z imperatívnej indikácie u rozsiahlych nádorov solitárnej obličky, anomálii obličky, posúdenia operability obrovských nádorov pred plánovanú nefrektómiou (DVOŘÁČEK, 2005).

Ultrasonografia je obvykle prvým vyšetrením u pacientov s podozrením na nádor obličky. Incidentálne karcinómy obličky sú najčastejšie zistené práve na podklade sonografie. Jej význam spočíva najmä v rozlíšení solídnych a cystických lézií. Expanzia nad 3 cm sú až v 100 % ultrazvukom identifikovateľné obdobne ako v prípade CT (EISTEIN, 1995).

Pri magnetickej rezonancii (MR) sa používajú paramagnetické kontrastné látky s obsahom gadolinia. Potreba ich použitia vyplýva z faktu, že nádory parenchýmu majú v štádiách T1 a T2 podobnú intenzitu signálu a MR bez kontrastu nemusí zachytiť až 50 % nádorov menších než 3 cm (nesprávne negatívny nález). MR je veľmi dobrou metódou predovšetkým na posúdenie infiltrácie perirenálneho tuku, ohraničenie nádoru, infiltrácie pečene a výšky šírenia trombu v dolnej dutej žile (i nedilatovanej) (CHOYKE, 1995).

Pozitrónová emisná tomografia je založená na podaní 18-fluoro-2-deoxyglukózy (FDG), ktorá je zdrojom pozitronov. Fyziologicky sa FDG kumuluje v myokarde a v mozgu. Ďalej sa potom zachytáva v miestach s intenzívnou glykolýzou a v miestach s inak vysokým obratom glukózy (NORTHWAY, 2002).

3. MANAŽMENT LIEČBY RENÁLNEHO KARCINÓMU

3.1 Liečba pokročilého renálneho karcinómu

Karcinómy renálnych buniek sú najviac vaskularizované zo všetkých solídnych tumorov a angiogenéza je kritická pre tumorózny rast a jeho progresiu. Vaskulárny endoteliálny rastový faktor a receptor VEGF/VEGFR sprostredkováva VEGFR reguláciu cievnej permeability, aktivovanie endoteliálnych buniek, prežitie, množenie, inváziu a migráciu. Receptory pre VEGFR a PDGFR sa vyznačujú tyrozínkinázovou aktivitou a aktivujú aj cesty, ako je Raf, ktorý je kľúčom k regulácii endoteliálnych buniek, počas angiogenézy prostredníctvom intrinsic a extrinsic apoptózy. (ESCUДИER, 2007).

Údaje o početnosti metastatického postihnutia nadobličky u pacientov s RCC v literatúre sa pohybujú od 1,1 do 10 %, pričom v najnovších publikáciách je to zhruba 5 - 6 % (52-49). Nie je pochyb o tom, že nadobličku je nutné odstrániť vždy, keď zobrazovacie metódy zachytia prítomnosť patologického ložiska. Podľa niektorých údajov však 20 % patologických ložísk nebolo zachytených ani modernými zobrazovacími metódami (SIEMER, 2004). Medzi možné, i keď vzácne lokalizácie patria žľazové orgány, konkrétne pankreas alebo štítna žľaza. Metastázy do pankreasu sú obvykle metachrónne, často s dlhým intervalom od primárneho nádoru (REDDY, 2008).

3.2 Medikamentózna terapia

Cielená molekulárna liečba nie je len predmetom výskumu, ale u solídnych nádorov je už realitou klinickej praxe pri liečbe gastrointestinálnych stromálnych tumorov, karcinómov prsníka, hrubého čreva a konečníka, RCC a nemalobunečných karcinómov pľúc. V porovnaní s konvenčnou chemoterapiou prináša tento liečebný postup iné spektrum nežiaducich prejavov. V porovnaní s konvenčnou chemoterapiou nemusí byť pri tomto spôsobe liečby výrazným spôsobom negatívne ovplyvnená kvalita života. Základným nástrojom biologickej liečby sú v súčasnosti monoklonálne protilátky, nízkomolekulové, jednozásahové alebo viaczásahové tyrozín kinázové inhibitory (HARRIS, 2004). V cielenej biologickej liečbe RCC sú zatiaľ najviac využívané viac zásahové tyrozínkinázové inhibitory (sunitinib, sorafenib, pazopamid), mTOR inhibítory (temsirolimus, everolimus)

a z monoklonálnych protilátok bevacizumab (monoklonálna protilátka proti vaskulárnemu endotelovému faktoru- VEGF) (MOTZER, 2006).

U hereditárne podmienených nádorov obličky, bola identifikovaná skupina génových mutácií. VHL choroba je autozomálne dominantný syndróm, charakterizovaný vznikom cerebellárnych a spinálnych hemangioblastómov, angiómov retiny, feochromocytómov, renálnych a pankreatických cýst a zhubných nádorov obličky (PLEVOVÁ, 2009).

VHL gén lokalizovaný na chromozóme 3p25 bol popisovaný v roku 1980. Objav vzťahu VHL supresorového génu, hypoxiou indukovaného faktoru alfa 1 (HIF-1) a vaskulárneho endotelového faktoru (VEGF) v patogenéze konvenčného renálneho karcinómu umožnil identifikovať kľúčové signálne cesty pre cieleňú liečbu (PETRUŽELKA, 2007).

VHL gén zodpovedá za syntézu VHL protein (pVHL), ktorý je kritickou regulovanou komponentou bunecnej signálnej cesty zaisťujúcej dostupnosť kyslíku pre génovú expresiu regulovanou transkripčným faktorom HIF (hypoxiou indukovaný faktor). Najmenej u 60 % svetlobunkových RCC je VHL - pri normálnych tenziách kyslíku a dochádza k zvýšenej expresii génu regulovaných HIF včítane génov kódujúcich angiogénne faktory. Zvýšenie HIF aktivity spôsobí zvýšenie expresie VEGF, doštičkového rastového faktoru (PDGF) transformujúceho rastového faktoru alfa (TGF- α). VEGF stimuluje rast nových ciev, PDGF stimuluje rast pericytov, ktoré podporujú rast nových ciev. TGF- α môže stimulovať nádorový rast. Zmienené rastové faktory a ich receptory boli identifikované, ako možné cieľové štruktúry pre cieleňú biologickú liečbu (KIM, 2006).

3.2.1 Sunitinib

Sunitinib nasledoval sorafenib a bol schválený FDA v roku 2006. Je inhibítorom VEGFR1-3 a PDGFR. Má taktiež priamy proti-tumorový účinok na ligandy, ktoré podporujú šírenie a oddeľovanie hematopoetických buniek, tak ako Fms-like tyrozín kinázy 3 (FLT3), stem-cell faktor receptor kmeňových buniek (c-KIT) (MOTZER, 2006).

Medzi cieľové štruktúry patria ako receptorové, tak noreceptorové tyrotínkinázy - receptory pre rastový faktor z doštičiek (PDGFR- α a PDGFR- β), receptory pre vaskulárny endoteliálny faktor (VEGFR-1, VEGFR-2, a VEGFR-3), receptoru kmeňových buniek (KIT), Fms podobné tyrozínkinázy 3 (FLT3- FM-like tyrosine

kinase-3), receptory kolónie stimulujúce faktoru (CSF-1R) a receptory pre neurotrofický faktor odvodený od gliálnych buniek (PETRUŽELKA, 2007).

Do klinickej štúdie fáze III. so sunitinibom bolo zaradených 750 pacientov s predtým systémovo neliečeným mRCC. Pacienti boli randomizovaní do dvoch skupín. Prvej skupine pacientov sa v opakovaných šesťtýždenných cykloch podával sunitinib a druhej IFN- α v dávke 9 MIU s.c. 3x v týždni. Primárnym cieľom bolo stanovenie doby prežitia bez progresie ochorenia (PFS). Sekundárnymi cieľmi bol počet objektívnych liečebných odpovedí, celková doba prežitia a profil nežiaducich účinkov.

Medián PFS bol signifikantne dlhší v ramene so sunitinibom (11 mesiacov) ako v ramene s IFN- α (5 mesiacov) (HR „hazard ratio“: 0,54). Lepšie výsledky boli zaznamenané vo všetkých prognostických skupinách (PFS v skupine s dobrou prognózou 14,5 vs. 7,9 mesiaca, intermediárny 10,6 vs. 3,8 a zlá prognostická skupina 3,7 vs. 1,2 mesiaca). Podávanie sunitinibu bolo spojené s vyšším počtom objektívnych liečebných odpovedí v porovnaní s liečbou IFN- α (39 % vs. 8 %; $p < 0,001$) (59). Finálna aktualizovaná analýza dokázala predĺženie doby prežitia pri liečbe sunitinibom (medián 26,4 vs. 21,8 mesiacov; HR 0,82; 95 % CI 0,67-1,00; $p=0,051$) (MOTZER, 2009).

3.2.2 Sorafenib

Sorafenib bol prvým antiangiogenickým multikinázovým inhibítorom pre mRCC povoleným FDA (2005). Je to orálny multikinázový inhibítor účinkujúci proti RAS, VEGFR-1-3 a PDGFR 7. Sorafenib sa považuje za druhoradú terapiu a odporúčaná dávka je 400 mg dvakrát denne (RINI, 2006, RATAIN, 2006).

Multikinázový inhibítor sorafenib (predtým označovaný tiež BAY 43-9006) bol pôvodne vyvinutý ako inhibítor Raf kinázy. Aktivačné B-Raf (BRAF) mutácie neboli u RCC identifikované, ale u cca 50 % nádorov je preukazateľná aktivácia B-Raf signálnej cesty (Raf, MEK, ERK) (KARASIDRES, 2004).

Sorafenib je multikinázový inhibítor s antiproliferačnými i antiangiogénnymi vlastnosťami. Inhibuje kinázovú aktivitu Raf-1 a B-Raf („wild“ typ a V600E mutáciu) rovnako ako MEK a ERK fosforyláciu v rôznych líniiach nádorov a xenograftov. Sorafenib pôsobí ďalej inhibične na receptorové kinázy receptorov pre endotelový

rastový faktor (VEGFR) 1, 2 a 3, doštičkový rastový faktor (PDGFR), c-KIT a Flt-3 (AHMAD, 2004).

Do randomizovanej fázy III dvojitej slepej placebom kontrolovanej štúdie so sorafenibom bolo zaradených 903 pacientov s metastazujúcim RCC (konvenčný svetlobunkový karcinóm) rezistentným na štandardnú liečbu (ESCURDIER, 2007). Pacienti boli randomizovaní k podávaniu sorafenibu (400 mg 2x denne p.o.), alebo placebo. Primárnym cieľom klinickej štúdie bola celková doba prežitia (OS). Prvá plánovaná štatistická analýza s hodnotením obdobia bez progresie ochorenia (PFS) dokázala štatisticky významnú výhodu sorafenibu v porovnaní s placebom. Medián doby bez progresie ochorenia v skupine s sorafenibom 5,5 mesiaca a 2,8 mesiaca v skupine s placebom (HR 0,44; CI 0,35-0,55; $p < 0,01$) (ESCURDIER, 2007).

3.2.3 Pazopanib

Pazopanib bol schválený FDA v roku 2009 a je druhogeneračný viacúčelový tyrozínkinázový receptor. Je orálnym, bio dostupným, viacúčelovým TKI, ktorý obmedzuje funkciu viacnásobných receptorov kináz vrátane VEGFR1-3, RET a c-kit. Odporúča sa ako prvotná liečba, a v prípade pacientov liečených cytokínom ako druholíniová liečba (VAKKALANKA,2008, AL-MARRAWI, 2011).

Bezpečnosť a účinnosť bola hodnotená v klinickej štúdií fázy III porovnávajúcej pazopanib s placebom v liečbe metastazujúceho svetlobunkového RCC. Do klinickej štúdie bolo možné zaradiť ako nepredliečených, tak aj pacientov po zlyhaní liečby cytokínmi. V klinickej štúdií fázy III pazopanib znížil riziko progresie nádoru alebo úmrtia o 54% v porovnaní s placebom nezávisle na predošlej liečbe. Celkom 233 systémových neliečených a 202 cytokínmi predliečených pacientov bolo zaradených do klinickej štúdie fázy III (290 pazopanib; 145 placebo). PFS bol významne dlhší pri liečbe pazopanibom u všetkých zaradených pacientov (9,2 vs. 4,2 mesiaca; HR: 0,46; 95 % CI 0,34, 0,62; $p < 0,0000001$), u nepredliečených pacientov (11,1 vs. 2,8 mesiaca; HR: 0,40; 95 % CI 0,27, 0,60; $p < 0,0000001$) a u cytokínmi predliečených chorých (7,4 vs. 4,2 mesiacov; HR:0,54, 95% CI 0,35, 0,84; $p < 0,001$). Zastúpenie objektívnych liečebných odpovedí bolo 30 % v ramene s pazopanibom (vs. 3 % u placebo) s mediánom trvania liečebnej odpovede 58,7 týždňa. Väčšina nežiaducich účinkov bola 1 alebo 2 stupňa, pričom sa jednalo u pazopanibu o hnačky, hypertenziu, zmeny farby vlasov, nauzeu, anorexiu a zvracaniu. Najčastejšími

laboratórnymi abnormalitami bola elevácia ALT (53 %; 10 % G 3; 2 % G 4) (RINI, 2005).

3.2.4 Bevacizumab

Bevacizumab je ľudský rekombinant IgG monoklonálnej protilátky, zameriavajúci sa na VEGF-2, s výskytom zvýšenej vaskulárnej permeability a zníženým šírením a migráciou do endoteliálnych buniek. FDA povolilo v roku 2009 dávku 10mg/kg, každé 2 týždne v kombinácii s IFN-alfa (VAKKALALANKA, 2008).

Bevacizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka s väzbou na všetky izoformy VEGF. V klinickej štúdii fázy I bola dávka 10 mg/kg i.v. každé dva týždne dobre tolerovaná s prijateľnou toxicitou (83,84). Protinádorová aktivita bola u RCC demonštrovaná pri monoterapii bevacizumabom v klinickej štúdii fázy II randomizovanou proti placebo s nízkou dávkou 3 mg/kg, alebo vyššou dávkou 10 mg/kg každé dva týždne. Stoštrnásť pacientov bolo randomizovaných do troch ramien: k nižšej dávke bevacizumabu (n=37) alebo vyššej dávke bevacizumabu (n=39) alebo placebo (n=40). Najväčšie účinnosti boli dosiahnuté v ramene s vyššou dávkou bevacizumabu (10 % parciálnych objektívnych odpovedí) a doba do progresie bola v porovnaní s placebom v tomto ramene signifikantne dlhšia (4,8 vs. 2,5 mesiaca). Neboli zaznamenané rozdiely medzi nižšou dávkou bevacizumabu a placebom. Rozdiely v dobe prežitia neboli štatisticky signifikantné (BUKOWSKI, 2006).

Boli realizované dve randomizované klinické štúdie fázy III hodnotiace účinnosť IFN- α v kombinácii s bevacizumabem u nepredliečených pacientov s metastazujúcim RCC – Cancer and Leukemia Group B (CALGB) – 9026 a Roche B017705 (AVOREN). Do randomizovanej dvojite zaslepanej placebo kontrolovanej klinickej štúdie fázy III AVOREN bolo zaradených celkom 649 pacientov s konvenčným mRCC. Zaradení boli pacienti v dobrom stave výkonnosti (PS podľa Karnofského \geq 70 %), po nefrektómii, histologicky s adenokarcinómom z jasných buniek, ktorí neboli predtým systémovo liečení. Vylučovacím kritériom bola prítomnosť metastáz v CNS. Podľa prognostických kritérií MSKCC bola väčšina pacientov intermediárneho rizika (50 – 60 %). V nepriaznivej prognostickej skupine bolo menej než 10 % pacientov. Liečba bola podávaná do progresie ochorenia. Finálne výsledky boli prezentované na konferencii Americkej asociácie klinickej onkológie (ASCO) v roku 2009 (HAINSWORTH, 2009). Výsledky vyzneli v prospech kombinovaného ramena, ako

v dĺžke obdobia bez progresie (PFS), tak v počte objektívnych liečebných odpovedí. Kombinovaná liečba štatisticky signifikantne predĺžila dobu bez progresie ochorenia (PFS) (10,2 vs. 5,5 mesiacov; HR 0,63; 95 % CI 0,45-0,72; $p < 0,0001$), signifikantne zvýšila počet objektívnych liečebných odpovedí (31% vs. 13%) ($p < 0,0001$).

V ďalších analýzach bolo zistené, že prínos pridania bevacizumabu k interferónu nezávisí na histologickom type ani na koncentráciách VEGF pred zahájením liečby (90). Nežiaduce účinky boli početnejšie v skupine liečenej bevacizumabom v kombinácii s interferónom (29 % vs. 16 %). Nežiaduce účinky stupňa 3 a 4 sa prejavili vo forme tromboembolických komplikácií. V klinickej štúdií organizovanej americkou kooperatívnou skupinou „Cancer and Leukemia Group B“ (CALGB) 90206, bolo celkom 732 liečených pacientov s mRCC randomizovaných do ramena s IFN- α plus bevacizumab alebo IFN- α plus placebo. Bola použitá dávkovacia schéma ako v trialu AVOREN (91). PFS bol signifikantne dlhší u skupiny pacientov v kombinácii bevacizumabom s IFN- α (medián 8,4 vs. 4,9 mesiaca; HR 0,71; 0,6-0,8). Počet objektívnych liečebných odpovedí bol vyšší pri kombinovanom režime bevacizumabu a IFN- α (25,5 % vs. 13,1 %) (RINI, 2008).

3.2.5 Everolimus

Everolimus je špecifický mTOR inhibítor. Bol schválený FDA v roku 2009 ako možnosť liečby pokročilých mRCC pacientov, u ktorých nebola účinná liečba s VEGF. Priemerné prežitie bez progresie u neliečených bol 1 mesiac a u liečených 7.1 mesiaca. Proteinúria bola najdôležitejším vedľajším účinkom (VOSS, 2011).

Everolimus (RAD001) je perorálny analóg rapamycinu. Ako mTOR inhibítor má obdobný mechanizmus účinku ako temsirolimus. Do klinickej štúdie fázy III RECORD-1 bolo zaradených 410 pacientov s svetlobunkovým mRCC s progresiou na anti-VEGF cielenej liečby (MOTZER, 2008). Pacienti boli randomizovaní do ramena s podávaním everolimu (10 mg p.o. denne) alebo do ramena s placebom v pomere 2:1. U všetkých pacientov bola počas liečby VEGF TK inhibítorov (sunitinib, sorafenib), alebo do šiestich mesiacoch od ukončenia zaznamenaná progresia ochorenia. Primárnym cieľom klinickej štúdie bolo posúdenie mediána do progresie (PFS), ktorý bol v ramene s everolimom signifikantne dlhší v porovnaní s placebom (4,0 vs. 1,9 mesiaca; HR 0,30; 95 % CI 0,22 - 0,40) vo všetkých stratifikačných skupinách (podľa prognostického rizika, predošlej liečby, veku

a pohlavia). Podľa očakávania bol počet zaznamenaných objektívnych liečebných odpovedí nízky (1 % vs. 0 % v ramene s placebom). Stabilizácia ochorenia (SD) bola častejšia v ramene s everolimem (63 % vs. 32 %). V prvej analýze neboli zaznamenané rozdiely v celkovej dobe prežitia (HR 0,83; 95 % CI 0,50 - 1,73). Analýza celkovej doby prežitia bola komplikovaná možnosťou pokračovania v aktívnej liečbe everolimom u pacientov s progresiou v ramene s placebom (81 % pacientov). V súčasnosti je indikovaný po zlyhaní sunitinibu, sorafenibu alebo oboch (MOTZER, 2008).

3.2.6 Temsirolimus

Jedná sa o inhibítor receptoru pre rapamycin (mTOR – the mammalian target of rapamycin), čo je polypeptidová kináza, ktorá je bioregulačnou cieľovou štruktúrou u RCC. mTOR je komponenta transdukčnej cesty fosfoinositid 3- kinázy (PI 3-kináza)/Akt a pôsobí pri regulácii translácie, degradácie proteínov a proteínovej signalizácie. VEGF podmienená aktivácia proliferácie endotelových buniek potrebuje aktívnu PI 3-kinázu. mTOR bol tiež identifikovaný, ako aktivátor HIF, molekulárny stabilizátor zabraňujúci jeho degradácii a zvyšujúci HIF aktivitu (YU,1999).

Výsledky boli základom k iniciácii štúdie fáze III. V klinickej štúdii fáze III boli pacienti najhoršej prognostickej skupiny randomizovaný do troch ramien: 1. Temsirolimus v monoterapii 25 mg v týždni i.v.; 2. temsirolimus 15 mg v týždni i.v. plus IFN- α 6 M.U. 3x v týždni s.c.; 3, IFN- α v monoterapii 3-18 M.U. 3x v týždni s.c. Celkom bolo do klinickej štúdie zaradených 626 pacientov. Všetky tri ramená boli dobre vybalansované so 70 % zastúpením pacientov s najhoršou prognózou. V 80 % sa jednalo o konvenčný RCC, u 67 % pacientov bola uskutočnená nefrektómia, 70 % pacientov bolo mladších ako 65 rokov a 69 % boli muži. Úspešnosť liečby bola zaznamenaná u 4,8 %, 8,6 % a 8,1 % pacientov liečených IFN- α , temsirolimom a kombinovanou liečbou. Medián PFS bol štatisticky rozdielny. Medián PFS bol v ramene s temsirolimom 5,5 mesiaca, v kombinovanom ramene 4,7 mesiaca a pri monoterapii IFN- α 3,1 mesiaca ($p = 0,0001$). Medián doby prežitia bol 10,9, 8,4 a 7,3 mesiace pre jednotlivé ramená. Rozdiel medzi monoterapiou temsirolimem a IFN bol štatisticky signifikantný (10,9 vs. 7,3 mesiacov HR 0,73; $p = 0,0069$). Najčastejšími nežiaducimi účinkami stupňa 3, alebo 4, temsirolimu boli rash, stomatitída, bolesť, infekcie, periférne edémy, trombocytopénia alebo neutropénia, hyperlipidémia, hypercholesterolémia a hyperglykémia. Pre nežiaduce účinky bolo nutné liečbu

prerušit u 7 %, 14 % a 22 % pacientov v ramene s temsirolimom, IFN- α a v kombinácii. Kombinácia temsirolimu a IFN- α neviedla k signifikantnému predĺženiu OS pri porovnaní s samostatným IFN- α a bola spojená s nárastom nežiaducich účinkov (HUDES, 2007).

LITERATÚRA

1. Ahmad T, Eisen T. Kinase inhibition with BAY 43-9006 in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6388-6392.
2. Amato RJ, Harris P, Dalton M, et al. A phase II trial of intra-patient dose – escalated sorafenib in patients (pts) with metastatic renal cell cancer (MRCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25 (Supl): 241.
3. Al-Marrawi M. , Rini B. , Pazopanib for the treatment of renal cancer, *Expert Opin. Pharmacother.* 12 (7) (2011) 1171-1189.
4. AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. *Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York : Springer, 2002.
5. Anderson CB, Clark PE, Morgan TM, et al. Urinary collecting system invasion is a predictor for overall and disease specific survival in locally invasive renal cell carcinoma. *Urology* 2011; 78:99.
6. Babjuk M, Matoušková M, Fínek J, Petruželka L, et al. *Konsensuální doporučené postupy v uroonkologii*. Praha: Galén 2005.
7. Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, et al. A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2004; 172: 465-469.
8. Boulay A, Zumstei-Mecker S, Stepha C, et al. Antitumor efficacy of intermittent treatment schedules with rapamycin derivative RAD001 correlates with prolonged inactivation of ribosomal protein S6 kinase 1 in peripheral blood mononuclear cells. *Cancer res* 2004; 64: 252-261.
9. Bracarda S, Iacovelli R, Boni L, et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. *Ann Oncol* 2015; 26:2107.
10. Bradley – Smith G, Hoppe S, Firth HV, Hurst JA. *Oxford Handbook of Genetics*. London: Oxford University Press 2010.
11. Bukowski RM, Kabbinavar F, Figlin RA, et al. Bevacizumab with or without erlotinib in metastatic renal cell carcinoma (RCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24: (Supl): Abstract 4523.
12. Carmichael C. , Lau C. , Josephson D. , Pal S. , Comprehensive overview of axitinib development in solid malignancies: focus on metastatic renal cell carcinoma, *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 10 (5) (2012) 307-314.

13. DeKernion JB. Real numbers. In: Campbell's Urology, Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1986. p.1294.
14. DeKernion JB, Ramming KP, Smith RB. The natural history of metastatic renal cellcarcinoma: a computer analysis. J Urol 1978; 120: 148-152.
15. Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, et al. Outpatient subcutaneous interleukin-2 and interferonalpha metastatic renal cell cancer: five-year followup of the Cytokine Working Group Study. Cancer J Sci Am 1997; 3: 157-162.
16. Edgren M, Lennernas B, Larsson A, Nilsson S. Serum concentrations of VEGF and b-FGF inrenal cell, prostate and urinary bladder carcinomas. Anticancer Res 1999; 19: 869-873.
17. Einstein, DM, Hersts, BR, Weaver, R et al, Evof renal masses by extretory urography. Cost-efectiveness of sonography versus CT.AM J Radiol, 1995, 164, p 371-375.
18. Escudier B, Eisen T, Porta C, et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and followup. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 7): 65-71.
19. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clearcell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:125-34.
20. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plusinterferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma:a randomised,double-blindphase III trial. Lancet 2007;370:2103.
21. Escudier B, Eisen T, Porta C, et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and followup.Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 7): 65-71.
22. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clearcell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356:125-34.
23. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma:a randomised,double-blindphase III trial. Lancet 2007;370:2103-11.
24. Escudier B, Porta C, Schmiedinger M, Algaba F, Patard J, Khoo V, Eisen T, a Horovich on behalf ESMO GUIDLINES WORKING GROUPO , Anals of Oncology 25 (Supplement 3) 2014; 49-56.
25. Ficarra V, Righetti R, D'Amico A, et al. Renal vein and vena cava involvement does not affect prognosis in patients with renal cell carcinoma. Oncology 2001; 61:10.

26. Ficarra V, Kirkali Z, Van Poppel H. Splitting and lumping adult renal epithelial tumors can help the urologists in the prognostic risk stratification and in the treatment decision-making. *Eur Urol* 2008; 53: 676-680.
27. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 655-663.
28. Fuchs B, Trousdale RT, Rock M. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma. *Clin Orthop Rel Res* 2005; 431: 187-192.
29. Godoy G, O' Malley RL, Taneja SS. Lymph node dissection during the surgical treatment of renal cancer in the modern era. *International Braz J Urol* 2008; 34: 132-142.
30. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 1996; 14:216.
31. Goldberg MF, Tashjian AH Jr, Order SE, Dammin GJ. RENAL ADENOCARCINOMA CONTAINING A PARATHYROID HORMONELIKE SUBSTANCE AND ASSOCIATED WITH MARKED HYPERCALCEMIA. *Am J Med* 1964; 36:805.
32. Hainsworth JD, Sosman JA, Spiger DR, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of bavacizumab and erlotinib. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7889-7896.
33. Harris M. Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer. *The Lancet Oncology* 2004; 5: 292-302.
34. Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF, et al. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol* 1991; 145:20.
35. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon- α , or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:2271-81.7.
36. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. A Phase III, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon- α (IFN) or the combination of TEMSR with IFN in the treatment of first-line, poor-risk patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC). *J Clin Oncol* 2006; 24(Suppl): Abstract LBA4.
37. 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.
38. Hudson CC, Liu M, Chiang GG, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α expression and function by the mammalian target of rapamycin. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 7004-7014.

39. Choyke PL, Detction and staging of renal cancer. *MRI Clin N Am*, 1997, 5, p 29-47.
40. Inoue K, Karashima T, Chikazawa M, et al. Overexpression of c-met proto-oncogene associated with chromophilic renal cell carcinoma with papillary growth. *Virchows Arch* 1998;433:511.
41. Jacobsen J, Rasmuson T, Grankvist K, Ljungberg B. Vascular endothelial growth factor as prognostic factor in renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 343-347.
42. Jewett MA, Mattar K, Basiuk J et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol* 2011; 60: 39-44.
43. Johnsen JA, Hellsten S. Lymphatogenous spread of renal cell carcinoma: an autopsy study. *J Urol* 1997; 157: 450-453.
44. Karakiewicz I, Suardi N, Jeldres C, et al. Neoadjuvant sunitinib induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma atrial thrombi. *Eur Urol* 2008; 53: 845- 848.
45. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, et al. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2261-2266.
46. Kim WY, Kaelin WG. Molecular pathways in renal cell carcinoma – rationale for targeted therapy. *Semin Oncol* 2006; 33: 588 – 595.
47. Lane BL, Novick AC. Nephron-sparing Surgery. *BJU International* 2007; 99: 1245-1250.
48. 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.
49. Ljungberg J, Hanbury DC, Hora M, et al. EAU Guidelines on renal cell carcinoma 2010. European Association of Urology, ARNHEM, 2010.
50. Lytton B, Rosof B, Evans JS. Parathyroid hormone like activity in a renal carcinoma producing hypercalcemia, *J Urol* 1965; 93:127.
51. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC et al. UCAN Systematic Review Reference Group; EAU Renal Cancer Guideline Panel. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol* 2012;61: 972-993.
52. Mai KT, Faraji H, Desantis D, et al. Renal cell carcinoma with mixed features of papillary and clear cell cytomorphology: a fluorescent insitu hybridization study. *Virchows Arch* 2010;456:77-84.

53. 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- 835.
54. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 1470-1475.
55. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372:449-56.
56. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:3584.
57. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as firstline therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012; 30:1371.
58. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369:722.
59. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2530-2540.
60. Motzer RJ, Bukowski RM: Targeted Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5601-5608.
61. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2530-2533.
62. Motzer, RJ, Hutson, TE, Tomczak, P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3584-3590.
63. Najjar YG, Mittal K, Elson P, et al. A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2014; 50:1084.
64. Negrier S, Escudier B, Lasset C, 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.

65. O'Grady AS, Morse LJ, Lee JB. Parathyroid hormonesecreting renal carcinoma associated with hypercalcemia and metabolic alkalosis. *Ann Intern Med* 1965; 63:858.
66. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity And Response Criteria Of The EasternCooperative Oncology Grou *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649 – 655.
67. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, el al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymphnodes: role of lymph node dissection. *J Urol* 2003; 169: 2076-2083.
68. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, el al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes.Impact on survival and benefits of immunotherapy. *Cancer* 2003; 97: 2995-3002.
69. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N et al. Prognostic value of histologic subtypesin renal cell carcinomas: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005; 23:2763-2771.
70. Patard J-J. New treatment options for renal cell cancer – critical evaluation. *Eur UrolSupplements* 2008; 7: 443-446.
71. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, et al. Prognostic factors for progressionfree and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as firstline therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2011; 22:295.
72. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, et al. Prognostic factors for progressionfree and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as firstline therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2011; 22:295.
73. Petruželka L. Sunitinib v léčbě karcinomu ledviny. *Remedia* 2007; 17: 211-215.
74. Petruželka L. Sorafenib. *Praha: Remedia* 2007; 17: 216-222.
75. Plevová P, Novotný J, Křepelová A. Von Hippel-Lindauova choroba. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): 23-24.
76. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): arandomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931-9.
77. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009; 373:1119-1132.
78. Rini BI, Grünwald V, Fishman MN, et al. Axitinib for firstline metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Overall efficacy and pharmacokinetic (PK) analyses from a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 30,2012 (suppl; abstr 4503).

79. Rini BI, Campbell SC. The evolving role of surgery for advanced renal cell carcinoma in the era of molecular targeted therapy. *J Urol* 2004; 171: 1978-1984.
80. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008; 26: Abstract 5422.
81. Rini BI, Halabi S, Rosenberg J, et al. Bevacizumab plus interferon-alpha versus interferon- alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results of overall survival for CALGB 90206 (Abstract LBA5019). *J Clin Oncol* 2009; 27: 798.
82. Rixe O. , Bukowski R. , Michaelson M. , et al., Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study, *Lancet Oncol.* 8 (11) (2007) 975-984.
83. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969; 101: 297-301.
84. Ruutu M, Bono P, Taari K. Resection of renal cell cancer metastases: where do we stand in 2008? *Eur Urol Supplements* 2008; 7: 436-442.
85. Saitoh H, Nakayama M, Nakamura, K, et al. Distant metastasis of renal adenocarcinoma in nephrectomized cases. *J Urol* 1982; 127: 1092 – 1095.
86. Sandhu DP, Munson KW, Harrop JS, et al. Humoral hypercalcaemia in renal carcinoma due to parathyroid hormone related protein. *Br J Urol* 1993; 72:848.
87. Sengupta S, Leibovich BC, Blute MI, Zincke H. Surgery for metastatic renal cell cancer. *World J Urol* 2005; 23: 155-160.
88. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, et al. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 1971; 28:1165.
89. Schoffski P, Dumez H, Clement P, et al. Emerging role of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced renal cell cancer: a review. *Annals of Oncology* 2006, 17: 1185-1196.
90. 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: 69-696.
91. Siemer S, Lehmann J, Kamradt J, et al. Adrenal metastases in 1635 patients with renal cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy. *J Urol* 2004; 171: 2155-2159.

92. Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MR et al. Nucleolar grade but not Fuhrman grade is applicable to papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:109-1096.
93. Sonpavde G. , Choueiri T. , Biomarkers: the next therapeutic hurdle in metastatic renal cell carcinoma, *Br. J. Cancer* 107 (7) (2012) 1009-1016.
94. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-8.
95. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-8.
96. Tickoo SK, RVE, Westfall DE, Vankalakunti M. Kidney tumors and tumor-like conditions. In: Amin MB, McKenney JK, Tickoo SK, et al., editors. *Diagnostic pathology: genitourinary*. Manitoba, Canada:AMIRSYS; 2010. p. 12-247.
97. Tsui K- H, Shvarts O, Barbaric Z, et al. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol* 2000 163: 437-441.
98. Vakkalanka B. , Bukowski R. , Novel drugs for renal cell carcinoma, *Expert Opin. Investig. Drugs* 17 (10) (2008) 1501-1516.
99. 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.
100. Vasselli JR, Yang JC, Linehan WM, et al. Lack of retroperitoneal lymphadenopathy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166: 68-72.
101. Vasudev N.S. , Larkin J.M. , Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced renal cell carcinoma: focus on pazopanib, *Clin. Med. Insights Oncol.* 5 (2011) 333-342.
102. 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.
103. Yu, Y, Sato JD. MAP kinases, phosphatidylinositol 3-kinase, and p70 S6 kinase mediate the mitogenic response of human endothelial cells to vascular endothelial growth factor. *J Cell Physiol* 1999; 178: 235-246 2008.
104. Súhrn charakteristických vlastností lieku Sutent, dátum poslednej revízie textu: august 2008