

I. Kawaciuk, P. Dušek, P. Hanek.

Urologická klinika 2. LF UK Praha, Motol
doc. MUDr. I. Kawaciuk, CSc.

PĚTILETÉ PŘEŽITÍ NEMOCNÝCH S KARCINOMEM LEDVINY V ZÁVISLOSTI NA STAGINGU A GRADINGU NÁDORU

KLÍČOVÁ SLOVA:

Karcinom ledviny
Pětileté přežití
Staging
Grading

KEY WORDS:

Renal carcinoma
Five years survival
Staging
Grading

SOUHRN:

V letech 1987 - 1991 jsme ve FN Motol provedli radikální nefrektomii pro karcinom ledviny u 68 nemocných. Pětileté přežití (5LP) v závislosti na stagingu a gradingu bylo vyhodnoceno v souboru 59 nemocných bez generalizace nádoru (5LP 64,1 % - 59/39). Ve skupině pT1 bylo 5LP 100 % - 3/3, pT2 80,8 % - 26/21, pT3a 52,4 % - 21/11 a pT3b 44,4 % - 9/4. Všechny rozdíly byly statisticky významné. Rozdíl mezi skupinou pT1 + pT2 a skupinou pT3a + pT3b byl vysoce významný ($p = 0,008$). Nádorové postižení renální žíly 5LP neovlivnilo. Ve skupině G1 bylo 5LP 79,2 % - 24/19, G2 66,7 % - 27/18 a G3 25,0 % - 8/2. Vysoce významný rozdíl byl mezi G1 a G3 ($p = 0,009$) a mezi G2 a G3 ($p = 0,05$). Rozdíl mezi G1 a G2 nebyl signifikantní. Nádory s vyšším stagingem měly v průměru signifikantně vyšší grading malignity.

SUMMARY:

In the years 1987 - 1991 we performed in FN Motol radical nephrectomy of 68 patients with renal cell carcinoma. Five years survival in dependens of staging and grading we noted of the group of 59 patients without the tumor generalisation (five years survival 64,1 % - 59/39). In the group pT1 was five years survival 100 % (3/3), pT2 80,8 % (26/21), pT3a 52,4 % (21/11), and pT3b 44,4 % (9/4). All the differences was statistically important. The difference between the group pT1 + pT2 and the group pT3a + pT3b was very important ($p = 0,008$). There is no influence of the tumor progression of a renal vein for five years survival. In the group G1 was five years survival 79,2 % (24/19), G2 66,7 % (27/18), and G3 25 % (8/2). Very important difference was between G1 a G3 ($p = 0,005$). The difference between G1 and G2 wasn't significant. The tumors with a higher stage had an average significantly higher grade of malignity.

ÚVOD:

Staging a grading malignity jsou vesměs rozhodujícími faktory pro stanovení prognózy nádorového onemocnění. U karcinomu ledviny je signifikantnost jednotlivých kritérií opakovaně zpochybňována. Zpracování části vlastního dlouhodobě sledovaného souboru nemocných s karcinodem ledviny z pohledu vlivu stagingu a gradingu na pětileté přežití je dalším příspěvkem k těmto diskusím. Časové období jsme museli vymezit rokem 1987, protože teprve od poloviny roku 1986 se ve FN Motol stalo stanovení gradingu malignity rutinní součástí histopatologického vyšetření nádorů ledvin.

MATERIÁL A METODIKA:

V letech 1987 - 1991 jsme operovali na našem pracovišti 68 nemocných s karcinodem ledviny. V souboru bylo 41 mužů a 27 žen (1,5 : 1). Věkový průměr byl 61,6 roku (muži 61,1 a ženy 62,4). U všech nemocných byla provedena transperitoneální radikální nefrektomie, u 47 z nich (69,1 %) s regionální lymfadenektomií, u 49 (72,1 %) s předoperační arteficiální embolizací a renalis Vilanem 500. Podkladem pro vyhodnocení výsledků byl postchirurgický staging TNM a mikroskopický grading malignity. Za kritérium pětiletého přežití bylo zvoleno přežití nekorigované. Mezi zemřelé byli zařazeni všichni zemřelí v daném období bez ohledu na příčinu smrti.

Pětileté přežití nemocných v závislosti na stadiu nádoru a gradingu malignity bylo vyhodnoceno v souboru 59 nemocných bez známek generalizace nádoru. Ve dvou skupinách bylo vyhodnoceno pětileté přežití nemocných s nádory ohraničenými na ledvinu (n = 30) a s nádory překračujícími pouzdro ledviny (n = 32). Ve skupině 30 nemocných obdobného stadiu T3a,b N0 M0 byl zhodnocen vliv nádorového postižení renální žíly na pětileté přežití.

Statisticky byla práce vyhodnocena Mgr. Hladíkovou z Ústavu lékařské informatiky 2. LF a FN Motol statistickým softwarem SPSS. Ve většině výpočtů byl použit chí-kvadrát test, ve dvou případech Fischerův přesný test (FT).

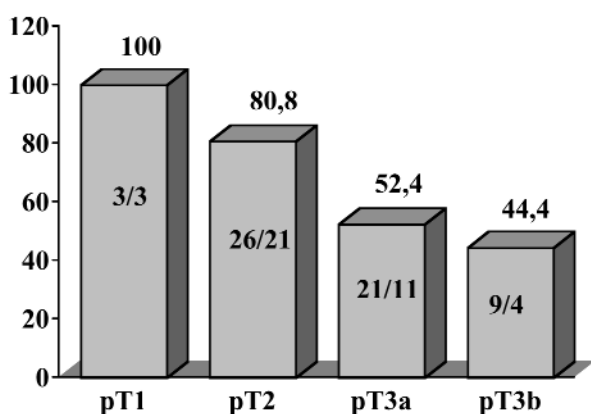
VÝSLEDKY:

Pětileté přežití v celém souboru bylo 60,3 % (68/41). Vzdálené metastázy v době operace měli 4 nemocní (5,9 %) a ani jeden z nich nepřežil 5 let. Mikroskopicky pozitivní regionální lymfatické uzliny mělo celkem 5 nemocných (7,4 %) a dva z nich, po jejich odstranění regionální lymfadenektomií, přežívají déle jak 5 let bez známek onemocnění.

Pětileté přežití ve vztahu ke stadiu a gradingu nádoru jsme hodnotili v souboru 59 operovaných po vyloučení nemocných se vzdálenými metastázami a uzlinovým postižením v době operace. Pětileté přežití v souboru nemocných bez generalizace nádoru bylo 64,1 % (59/39).

V souboru s klasifikací pT1 - 3b N0 M0 G1 - 3 byla vyhodnocena závislost pětiletého přežití na stadiu nádoru (graf č. 1).

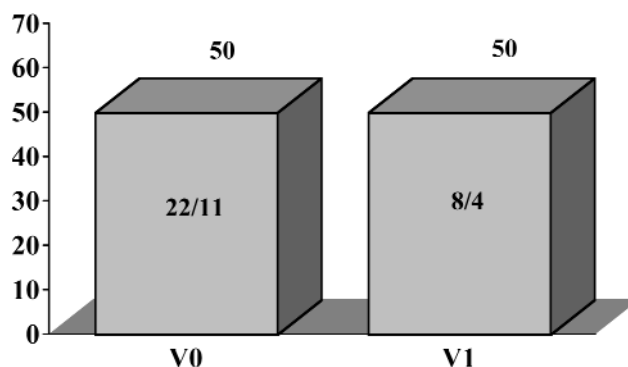
Ve skupině pT1 bylo pětileté přežití 100 % (3/3), ale šlo jenom o 3 nemocné, ve skupině pT2 80,8 % (26/21), ve skupině pT3a 52,4 % (21/11) a ve skupině pT3b 44,4 % (9/4). V souboru nebyl žádný operovaný s klasifikací pT4. Všechny rozdíly v přežití byly statisticky významné. Rozdíl mezi skupinou pT1 a pT2 (tedy nemocnými s nádorem ohraničeným na ledvinu) a skupinou pT3a a pT3b (nemocnými s nádorem propagujícím se mimo pouzdro ledviny) byl dokonce vysoce významný (p = 0,008).



Graf č. 1 - Pětileté přežití v závislosti na stadiu karcinomu ledviny v procentech (n = 59)

Porovnali jsme také pětileté přežití ve vztahu k nádorovému postižení renální žíly. U žádného operovaného jsme nezaznamenali nádorové postižení dolní duté žíly. Mezi 30 nemocnými obdobného stadiu, kteří v době operace neměli známky generalizace nádoru (T3a,b N0 M0), bylo 8 nemocných s nádorovou trombózou renální žíly, která byla s ledvinou kompletně odstraněna a 22 nemocných bez žilního postižení (graf č. 2).

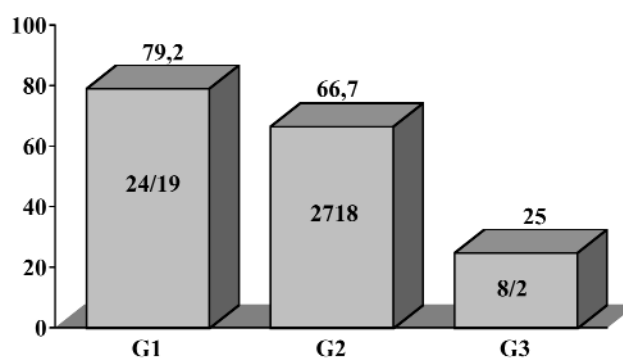
Pětileté přežití v obou skupinách bylo naprosto identické. Potvrdilo se, že nádorové postižení renální žíly nezhoršuje prognózu v případech, že je trombus při operaci kompletně odstraněn.



Graf č. 2 - Pětileté přežití nemocných v závislosti na nádorovém postižení renální žíly v procentech (n = 30)

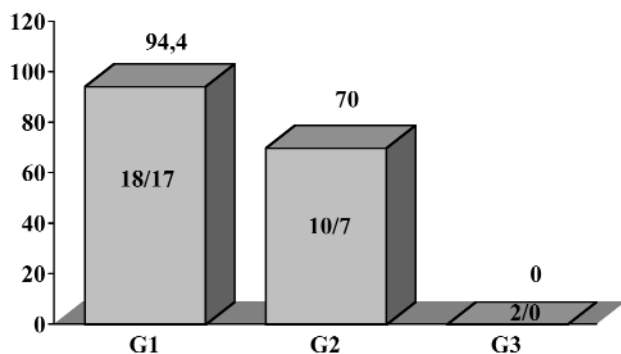
V souboru s klasifikací pT1 - 3b N0 M0 G1 - 3 jsme vyhodnotili pětileté přežití v závislosti na gradingu malignity (graf č. 3).

Ve skupině s nádorem gradingu malignity G1 bylo pětileté přežití 79,2 % (24/19), ve skupině G2 66,7 % (27/18) a ve skupině G3 25 % (8/2). Statisticky vysoce významný rozdíl byl mezi skupinami G1 a G3 (p = 0,009 - FT) a mezi skupinami G2 a G3 (p = 0,05 - FT). Při obou těchto výpočtech byl použit Fischerův přesný test. Rozdíl v přežití mezi skupinami G1 a G2 nebyl signifikantní.



Graf č. 3 - Pětileté přežití v závislosti na gradingu malignity v procentech (n = 59)

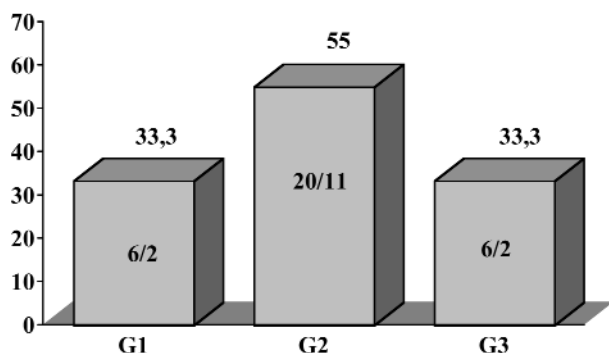
Grading malignity ovlivnil pětileté přežití zejména u 30 nemocných s nádorem ohraničeným na ledvinu (graf č. 4).



Graf č. 4 - Pětileté přežití v závislosti na gradingu nádoru ohraničeného na ledvinu v procentech (n = 30)

Ve skupině nemocných s nádory překračujícími pouzdro ledviny ovlivňuje již přežití zřejmě především staging nádoru a závislost na gradingu malignity ustupuje do pozadí (graf č. 5).

U nádorů překračujících pouzdro ledviny signifikantně převažoval vyšší grading malignity (průměr G = 2,0) než u nádorů ohraničených na ledvinu (průměr G = 1,5).



Graf č. 5 - Pětileté přežití v závislosti na gradingu malignity u nádorů překračujících pouzdro ledviny v procentech (n = 32)

DISKUSE:

Staging a grading malignity jsou často diskutovaným prognostickým faktorem u nemocných s renálním karcinomem. V našem souboru byl u všech nemocných nádor ledviny odstraněn obvyklou technikou radikální transperitoneální nefrektomie s pětiletým přežitím v celém souboru 60,3 % (68/41) a 64,1 % (59/39) u nemocných bez generalizace nádoru. V roce 1932 Hand

a Broaders (1) z Mayo kliniky zaznamenali pětileté přežití nemocných s RCC léčených nefrektomií ve 23 % s 12 % operační mortalitou. V roce 1971 Skinner a spol. (2) referovali o výsledcích chirurgické léčby 309 nemocných léčených pro karcinom ledviny v letech 1935 až 1965 s celkovým pětiletým přežitím ve 44 % a operační mortalitou 5 %. Při vyloučení nemocných s generalizací v době diagnózy přežilo 5 let 57 % nemocných. Sanchez a spol. (3) analyzovali závislost přežití na stagingu a gradingu u 91 pacientů s renálním karcinomem (pT1-4 N0-3 V0-2 MO). Celkové pětileté přežití v jejich souboru bylo 57 %. Takashi a spol. (4) dosáhli ve svém souboru 121 nemocných pětileté přežití u 67 % nemocných. Giberti a spol. (5) měli v celém souboru 328 nemocných pětileté přežití 50,7 %. Objektivní srovnání řady obdobných studií ztěžuje nejednotnost v po-užitých „staging systémech“ (Robson vs TNM) a změny samotné TNM klasifikace v průběhu let. Také nepřesné a nejednotné stanovení rozsahu onemocnění v různých souborech (6) nebo různá kritéria pro vyhodnocení přežití (6, 7) zhoršují korelaci stagingu onemocnění s prognózou. Výsledky ovlivňuje i velikost souboru a mnohdy i výběr nemocných (8).

Zhodnocení výsledků dosažených v našem souboru potvrzuje vliv stagingu a gradingu na pětileté přežití u nemocných s karcinomem ledviny. Většina autorů považuje patologický staging za lepší prognostickou známku než grading nádoru (8, 9, 10). Dinney a spol. (11) zjistili ve svém souboru 314 nemocných statisticky vysoce signifikantní rozdíl v přežití mezi jednotlivými stadii (73%, 68%, 51% a 20% pro stadia A, B, C a D dle Robsona).

Již Skinner a spol. (2) prokázali rozdíl v přežití po radikální nefrektomii a prosté nefrektomii ve vztahu ke gradingu malignity. Pětileté přežití po radikální nefrektomii bylo signifikantně vyšší (při G1 87 % vs 77 %, u G2 64 % vs 31 %, při G3 40 % vs 8 %). Nověji Couillard a spol. (12) prokázali ovlivnění prognózy buněčným gradinem nádoru. Taktéž Bretheau a spol. (13) ve své studii zjistili jasnou korelaci mezi gradinem malignity a stagingem karcinomu ledviny. Neprokládali ale souvislost mezi gradinem a multicentricitou nádoru. Takashi a spol. (4) při analýze výsledků své studie zjistili statisticky významný vztah mezi pětiletým přežitím, stagingem a gradinem malignity nádoru. Naopak Giuliani a spol. (14) v souboru 200 nemocných po radikální nefrektomii s extenzivní lymfadenektomií a klasifikací N0 M0 V0 neshledali statisticky signifikantní rozdíl v pětiletém přežití ve vztahu ke stagingu nebo gradingu nádoru. Je zajímavé, že z téhož pracoviště Giberti a spol. (5) došli k přesně opačným závěrům statistickým přehodnocením obdobného souboru nemocných a udávají, že nejdůležitější prognostickou známkou je zjištění metastáz, na druhém místě grading malignity a na třetím staging nádoru. Všechny rozdíly shledali statisticky významnými. Naprostá většina autorů považuje již přestup nádoru přes pouzdro ledviny za výrazně horší prognostickou známku (11, 13, 15, 16, 17). Zdá se, že také grading malignity má prediktivní cenu a v kombinaci se stagingem může definovat prognózu u jednotlivých nemocných (15, 18).

Většina autorů soudí, že nádorová trombóza velkých žil zhoršuje prognózu onemocnění (3, 7, 14, 19). Naše zjištění, že nádorové postižení renální žíly nezhoršuje prognózu, je naopak ve shodě s autory, kteří signifikantní rozdíly v přežití u těchto nemocných neprokázali (2, 7, 15, 19). Již Colvin a Dickersin (20) soudili, že když jsou analyzovány velké soubory, zvýšená mortalita souvisí více s propagací do perirenálního tuku nebo lymfa-tických uzlin než s progresí žilní. Jejich závěry potvrzují rovněž práce Skinnera a spol. (5, 15). Naopak Giuliani a spol. (14) prokazovali zhoršení prognózy, je-li přítomen kavální trombus, a takto postižené nemocné, co se prognózy týká, řadili do skupiny s nemocnými se vzdálenými metastázami. Rovněž Sanchez a spol. (3) v souboru 91 nemocných našli signifikantně častější rozvoj metastáz při venózní propagaci

nádoru. Venózní invazi našli častěji u nádorů s vyšším gradíngem malignity. Nepocházali ale rozdíl v přežití při nádorové trombóze renální žíly proti postižení dolní duté žíly.

Výsledky srovnatelných studií převážně potvrzují správnost předpokladu o závislosti pětiletého přežití na gradíngu a stagingu nádoru. Zároveň se ukazuje potřeba sjednocení staging systémů používaných ve světě tak, aby nově vytvořený systém zahrnoval výhody Robsonova a TNM systému a maximálně eliminoval jejich slabé stránky. Zároveň by se zjednodušilo objektivní srovnání obdobných studií mezi sebou.

Problém spočívá především v tom, že všechny klasifikační systémy převádějí velmi komplikované individuální situace, tak velmi odlišné případ od případu, do jednoduchého a vhodného, ale bohužel nebiologického systému (21). Statistický charakter těchto systémů skrývá do určité míry individuální variabilitu daného případu, na kterou je nutné vždy pamatovat.

LITERATURA:

1. Hand J. R., Broders A. C.: Carcinoma of the kidney: the degree of malignancy in relation to factors bearing on prognosis. *J. Urol.*, 28, 1932, s. 199 - 204
2. Skinner D. G., Colvin R. B., Vermillion C. D., Pfister R. C., Leadbetter W. F.: Diagnosis and management of renal cell carcinoma: a clinical and pathological study of 309 cases. *Cancer*, 28, 1971, s. 1165 - 1177
3. Sanchez de la Muela P., Zudaire J. J., Robles J. E., Rosell D., Aguera L., De Castro F., Isa W., Berian J. M.: Renal cell carcinoma: vena caval invasion and prognostic factors. *Eur. Urol.*, 1991, 19 (4), s. 284 - 90
4. Takashi M., Nakano Y., Sakata T., Miyake K., Hamajima N.: Multivariate evaluation of prognostic determinants for renal cell carcinoma. *Urol. Int.*, 1993, 50 (1), s. 6 - 12
5. Giberti C., Oneto F., Martorana G., Rovida S., Carmignani G.: Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: Long - term results and prognostic factors on a series of 328 cases. *Eur Urol*, 31, 1997, s. 40 - 48
6. Skinner D. G., Vermillion C. D., Colvin R. B.: The surgical management of renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 107, 1972, s. 705 - 710
7. Petkovič S.: Classification (staging) of renal parenchymal tumors. *Intern. Urol. and Nephrol.*, 10, 1978, s. 167 - 184
8. De Kernion J. B., Berry D.: The diagnosis and treatment of renal cell carcinoma. *Cancer*, 45, 1980, s. 1947 - 1956
9. Lieber M. M., Tomera F. M., Taylor W. F., Farrow G. M.: Renal adenocarcinoma in young adults: survival and variables affecting prognosis. *J. Urol.*, 125, 1981, s. 164 - 168
10. Mc Donald M. W.: Current therapy for renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 127, 1982, s. 211 - 217
11. Dinney C. P., Awad S. A., Gajewski J. B., Belistky P., Lannon S. G., Mack F. G., Millard O. H.: Analysis of imaging modalities, staging systems and prognostic indicators for renal cell carcinoma. *Urology*, 1992, 3 (2),
12. Couillard D. R., De Vere White R. W.: Surgery of renal carcinoma. *Urologic clinics of North America*, 1993, 20, s. 263 - 245
13. Bretheau D., Lechevallier E., de Frommont M., Sault M. C., Rampal M., Coulange C.: Prognostic value of nuclear grade of renal carcinoma. *Cancer*, 1995, 15, 76 (12), s. 2543 - 2549
14. Giuliani L., Giberti C., Martorana G., Rovida S.: Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long term results and prognostic factors. *J. Urol.*, 1990, 143 (3), s. 468 - 474
15. Skinner D. G., Lieskovsky : Diagnosis and management of genitourinary cancer. Ed.: 1988, s. 346 - 348
16. Siminovitich J. M. P., Montie J. E., Straffon R. A.: Prognostic indicators in renal adenocarcinoma. *J. Urol.*, 130, 1981, s. 20 - 23
17. Heney N., Nocks B.: The influence of perinephric fat involvement on survival in patients with renal cell carcinoma extending into the inferior vena cava. *J. Urol.*, 128, 1982, s. 18 - 20
18. Sene A. P., Hunt L., Mc Mahon R. F., Carroll R. N.: Renal carcinoma in patients undergoing nephrectomy - analysis of survival and prognostic factors. *Br. J. of Urol.*, 1992, Aug, 70 (2), s. 125 - 134
19. Boxer R. J., Waisman J., Lieber M. M., Mampaso F. M., Skinner D. G.: Renal carcinoma: computer analysis of 96 patients treated by nephrectomy. *J. Urol.*, 122, 1979, s. 598 - 601
20. Colvin R. B., Dickersin G. R.: Pathology of renal tumors. In: Skinner D. G., De Kernion J. B.: Genitourinary cancer. Ed.: Philadelphia, W. B. Saunders, 1978, s. 84 - 106
21. Leder L. D., Richter H. J., Stambolis C.: Pathology of renal and adrenal neoplasms. In: L(hr E. et al.: Renal and adrenal tumore. Ed.: Berlín, Springer, 1979, s. 1 - 68

doc. MUDr. I. Kawaciuk, CSc.

V Úvalu 84

150 18 Praha 5 - Motol