

I. Kawaciuk¹, P. Dušek¹, L. Hyršl¹,
L. Jarolím¹, V. Janík², M. Schmidt¹,
V. Kaliská¹, M. Chocholatý¹, M. Urbanová¹

¹Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
přednosta doc. MUDr. Ivan Kawaciuk, CSc.
²Klinika zobrazovacích metod 2. LF UK a FN Motol,
Praha

ROZMĚR NÁDORU, STAGING A GRADING MALIGNITY V PROGNÓZE KARCINOMU LEDVINY

KLÍČOVÁ SLOVA

Karcinom ledviny
Prognóza
Rozměr nádoru
Staging nádoru
Grading malignity

SOUHRN

V retrospektivní studii bylo pětileté celkové přežití nemocných s karcinomem ledviny v celém souboru ($n = 316$) 62,7 %, v souboru nemocných po odstranění nádoru ($n = 302$) 65,2 % a v souboru nemocných s nádory T1a–T3b N0 M0 ($n = 250$) bylo 76,4 %.

Po odstranění karcinomu ($n = 302$) bylo pětileté přežití s nádory < 5 cm 83,1 %, s nádory ≥ 5 cm a < 10 cm 59,4 % a s nádory ≥ 10 cm 54,5 %. Signifikantně ($p < 0,01$) lepší bylo přežití s nádory < 5 cm. Větší nádory měly také vyšší grading malignity. Rozdíly ve výskytu nádorů G1 a G3 + G4 byly signifikantní ($p < 0,01$).

Pětileté přežití všech nemocných ($n = 316$) podle stadií TNM klasifikace (2002) bylo ve stadiu I–IV 88,9 %, 81,6 %, 63,3 % a 10 %. V souboru nemocných po odstranění karcinomu ($n = 302$) bylo u nádorů T1a 93,3 %, T1b 81,3 %, T2 68,8 %, T3a 58 % a u nádorů T3b 39,1 %. Ze 3 nemocných s odstraněnými nádory T4 nepřežil 5 let žádný. V souboru nemocných s nádory N0 M0 ($n = 250$) bylo pětileté přežití s nádory T1a 93,2 %, T1b 84,8 %, T2 81,6 %, T3a 69,6 % a s nádory T3b 53,3 %. V souboru nemocných po odstranění karcinomu ($n = 302$) bylo pětileté přežití s nádory N0 70,5 % a při N1 + N2 11,1 %. Diskriminace prognózy nemocných s nádory jednotlivých stadií ($p < 0,001$), T kategorií ($p < 0,01$) a N kategorií ($p < 0,01$) byla signifikantní.

Pětileté přežití nemocných po odstranění karcinomu ($n = 302$) bylo s nádory G1, G2 a G3 + G4 79,7 %, 61,5 % a 40,4 %. Rozdíly byly signifikantní ($p < 0,01$). Pětileté přežití v souboru nemocných s klasifikací N0 M0 ($n = 250$) bylo s nádory G1, G2 a G3 + G4 87,8 %, 69,1 % a 60,5 %. Rozdíly byly také signifikantní ($p < 0,01$).

KEY WORDS

Renal cell carcinoma
Prognosis
Tumor size
Tumor stage
Tumor grade

SUMMARY

TUMOUR SIZE, STAGING AND GRADING IN PROGNOSIS OF RENAL CARCINOMA

In the retrospective study, five-year survival in the whole group of patients with renal cell carcinoma (RCC; $n = 316$) was 62,7%. In the group of patients after tumor removal ($n = 302$) and in the group with RCCs T1–T3b N0 M0 ($n = 250$) was 65,2% and 76,4%, respectively. Considering the size of the tumor, five-year survival after removal of RCC ($n = 302$) in patients with tumors < 5 cm, with tumors ≥ 5 cm and < 10 cm, and with tumors ≥ 10 cm was 83,1%, 59,4% and 54,5%, respectively. There was a higher grade in larger tumors. The difference between incidence of G1 and G3 + G4 tumors was significant ($p < 0,01$).

Concerning the TNM classification 2002, five-year survival of all patients ($n = 316$) in stage I–IV was 88,9%, 81,6%, 63,3% and 10%, respectively. In the group of patients after RCC removal ($n = 302$), five-year survival in patients with T1a, T1b, T2, T3a and T3b tumors was 93,3%, 81,3%, 68,8%, 58% and 39,1%, respectively. None of three patients with T4 tumor survived five-year. The five-year survival in the group of patients with RCCs N0 M0 ($n = 250$) in categories T1a, T1b, T2, T3a and T3b was 93,2%, 84,8%, 81,6%, 69,6% and 53,3%, respectively. The five-year survival in the group of patients after RCC removal ($n = 302$) was 70,5% in N0 group and 11,1% in N1 + N2 group. Discrimination of prognosis in patients with tumors of different stages ($p < 0,001$), T categories ($p < 0,01$) and N categories ($p < 0,01$) was significant.

The five-year survival in the group of patients after RCC removal ($n = 302$) in patients with G1, G2 and G3 + G4 tumors was 79,7%, 61,5% and 40,4%, respectively. The differences were significant ($p < 0,01$). The five-year survival in the group of patients with N0 M0 classification ($n = 250$) in patients with G1, G2 and G3 + G4 tumors was 87,8%, 69,1% and 60,5%, respectively. The differences were significant ($p < 0,01$).

ÚVOD

Velikost nádoru je dnes jedním z obecně akceptovaných kritérií prognózy nemocných s karcinomem ledviny. Karcinom ledviny je zrádným nádorem, který dokáže mnohdy zcela asymptomaticky dorůst do značné velikosti. Již Newman a Schulman udávali, že mezi náhodně zjištěnými karcinomy ledviny měřila celá polovina těchto nádorů > 9 cm v průměru v době diagnózy [1]. Teprve častější využívání ultrasonografie spolu s nesystematickým screenin- gem vytvořilo podmínky pro časný záchyt malých nádorů. Ačkoliv velikost nádoru není ukazatelem jeho malignity, mají větší nádory vesměs horší prognózu [2]. V některých studiích ale není prognostická stratifikace vztahována k prostému rozměru nádorů zcela jednoznačně.

Stagingové systémy reflektují anatomické šíření onemocnění a staging nádoru je vesměs uznáván jako nejdůležitější prognostický faktor karcinomu ledviny s největším vlivem na jeho biologické chování [3-6]. TNM klasifikace generuje významné rozdíly jak v přežití, tak beznádorovém intervalu mezi jednotlivými kategoriemi nádorů. Předoperačně je někdy velmi obtížné přesně stanovit všechna její kritéria. Pro exaktní stanovení stagingu nádoru je proto základem histopatologická klasifikace [7].

Stupeň buněčné diferenciace karcinomu ledviny je významným patologicko-anatomickým prognostickým faktorem. Ve většině studií, ve kterých byl jaderný grading nádoru zahrnut jako varia-

bilní, byl druhý v prognostické významnosti za nádorovým stagingem [3,6]. Morfologické hodnocení gradingu malignity je při histologické mnohotvárnosti karcinomu ledviny určitým problémem. Standardizace gradingu si patrně vyžádá revizi současného klasifikačního systému směřující k větší jednoduchosti jeho stanovení a zlepšené reprodukovatelnosti.

MATERIÁL A METODIKA

Na Urologické klinice 2. LF UK a FN Motol v Praze bylo v letech 1982–1998 operováno pro karcinom ledviny 316 nemocných. Inoperabilní nález byl zjištěn jenom u 4,4 % nemocných (14/316). Nádor byl odstraněn u 302 nemocných (nephrektomie - 293, zachovný výkon - 8, 1 bilaterální karcinom - nephrektomie + resekce). Většina nemocných (92,7 % - 280/302) měla světlobuněčný karcinom. Vzdálené metastázy v době operace mělo 13,3 % (42/316) nemocných. Kritériem přežití bylo celkové nekorigované přežití. Pětileté přežití nemocných v celém souboru (n = 316) bylo 62,7 % (198/316), v souboru všech nemocných po odstranění nádoru (n = 302) bylo 65,2 % (197/302), v souboru nemocných s nádorem bez prokazatelných vzdálených metastáz nebo postižení lymfatických uzlin (T1a - T3b N0 M0; n = 250) bylo 76,4 % (191/250).

V retrospektivní analýze byl log rank testem a Coxovou jedno- rozměrnou a mnohorozměrnou analýzou vyhodnocen prognostický vliv prostého rozměru nádoru, stagingu nádoru a gradingu malignity na pětileté přežití v souboru dlouhodobě sledovaných nemocných s karcinomem ledviny.

VÝSLEDKY

Rozměr nádoru

V souboru nemocných s odstraněným nádorem (n = 302) bylo 27,5 % (83/302) nemocných s nádorem < 5 cm, 57,9 % (175/302) nemocných s nádorem ≥ 5 cm a < 10 cm a 14,6 % (44/302) nemocných s nádorem ≥ 10 cm (obr. 1). Pětileté přežití nemocných s nejmenšími nádory (< 5 cm) bylo 83,1 % (69/83), s nádory střední velikosti (≥ 5 cm a < 10 cm) 61,7 % (104/175) a s velkými nádory (≥ 10 cm) 47,6 % (24/44; obr. 2). Signifikantně (p < 0,01) lepší bylo zejména pětileté přežití s nádory < 5 cm v průměru. Údaje některých autorů o výrazně horší prognóze nemocných s velkými nádory se ve vlastním souboru nepotvrdily. Výrazně horší prognózu neměli ani nemocní s nádorem ≥ 12 cm. Pětileté přežití s těmito nádory bylo 50 % (11/22).

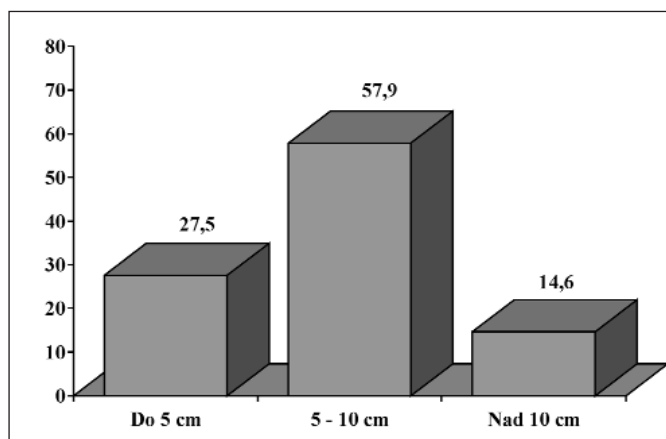
V souboru všech nemocných s odstraněným nádorem (n = 302) měly nádory < 5 cm grading malignity G1 v 62,7 % (52/83), G2 ve 31,3 % (26/83) a G3 + G4 v 6 % (5/83). Nádory ≥ 5 cm a < 10 cm měly grading G1 ve 37,7 % (66/175), G2 ve 40 % (70/175) a G3 + G4 ve 22,3 % (39/175). Nádory ≥ 10 cm měly grading G1 ve 22,7 % (10/44), G2 ve 47,7 % (21/44) a G3 + G4 ve 29,5 % (13/44). Větší nádory měly také vyšší grading malignity. Rozdíly ve výskytu dobře diferencovaných nádorů s gradingem malignity G1 a špatně diferencovaných nádorů G3 + G4 byly signifikantní (p < 0,01).

Staging nádoru

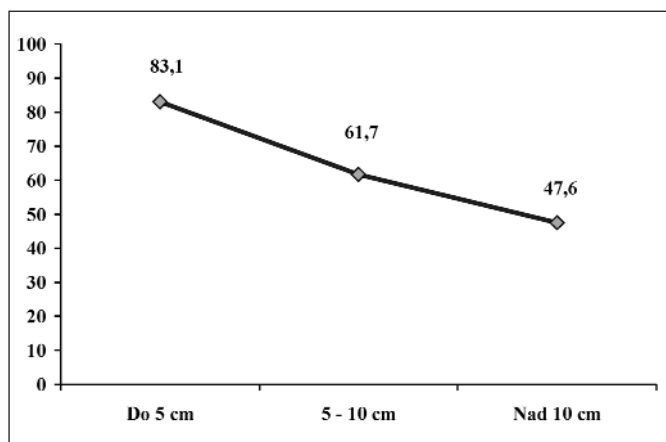
Pro vyhodnocení pětiletého přežití nemocných byl staging všech nádorů zpětně reklasifikován podle poslední verze TNM systému z roku 2002. K zařazení nádorů do jednotlivých stadií a TNM kategorií byl zvolen postchirurgický histologický nález (pT pN).

Stadium nádoru

V celém souboru nemocných (n = 316) bylo 28,5 % (90/316)



Obr. 1. Četnost odstraněných nádorů podle jejich maximálního rozměru v procentech (n = 302).



Obr. 2. Pětileté přežití nemocných s odstraněným nádorem v závislosti na jeho maximálním rozměru (n = 302).

nádorů ve stadiu I, 12 % (38/316) nádorů ve stadiu II, 40,5 % (128/316) nádorů ve stadiu III a 19 % (60/316) nádorů ve stadiu IV (obr. 3).

Pětileté přežití všech nemocných v souboru (včetně nemocných s inoperabilními nádory; $n = 316$) podle stadií TNM klasifikace bylo ve stadiu I: 88,9 % (80/90), ve stadiu II: 81,6 % (31/38), ve stadiu III: 63,3 % (81/128) a ve stadiu IV: 10 % (6/60).

V souboru nemocných po odstranění nádoru (včetně nemocných se vzdálenými metastázami; $n = 302$) bylo celkové pětileté přežití ve stadiu I: 88,9 % (80/90), ve stadiu II: 81,6 % (31/38), ve stadiu III: 63,8 % (81/127) a ve stadiu IV: 10,6 % (5/47; obr. 4).

Kategorie T

V souboru nemocných po odstranění nádoru ($n = 302$) bylo 14,9 % (45/302) nádorů kategorie T1a; 15,9 % (48/302) T1b; 15,9 % (48/302) T2; 37,1 % (112/302) T3a; 15,2 % (46/302) T3b a 1 % (3/302) nádorů kategorie T4 (obr. 5).

Pětileté přežití v souboru ($n = 302$) bylo u nádorů T1a 93,3 % (42/45), u nádorů T1b 81,3 % (39/48), u nádorů T2 pak 68,8 % (33/48), u nádorů T3a pak 58 % (65/112) a u nádorů T3b 39,1 % (18/46; obr. 6). Ze 3 nemocných s odstraněnými nádory T4 nepřežil 5 let žádný. Deset dalších nemocných s karcinomy T4 mělo inoperabilní nález a z nich jeden překvapivě přežil téměř na den přesně 5 let. Celkové pětileté přežití s nádory T4 bylo tedy 8,3 % (1/13). Pětileté přežití všech nemocných s odstraněnými nádory nižší T ka-

tegorie (T1a + T1b + T2) bylo 80,9 % (114/141) a s nádory vyšší T kategorie (T3a + T3b + T4) 51,6 % (83/161).

V souboru nemocných s nádorem bez prokazatelných vzdálených metastáz nebo lymfatického postižení ($n = 250$) měli pětileté přežití nemocní s nádory T1a N0 M0: 93,2 % (41/44), s nádory T1b N0 M0: 84,8 % (39/46), s nádory T2 N0 M0: 81,6 % (31/38), s nádory T3a N0 M0: 69,6 % (64/92) a s nádory T3b N0 M0: 53,3 % (16/30; obr. 7). Pětileté přežití nemocných s lokalizovanými nádory (T1a + T1b + T2 N0 M0) bylo 86,7 % (111/128) a nemocných s pokročilými nádory (T3a + T3b N0 M0) bylo 65,6 %.

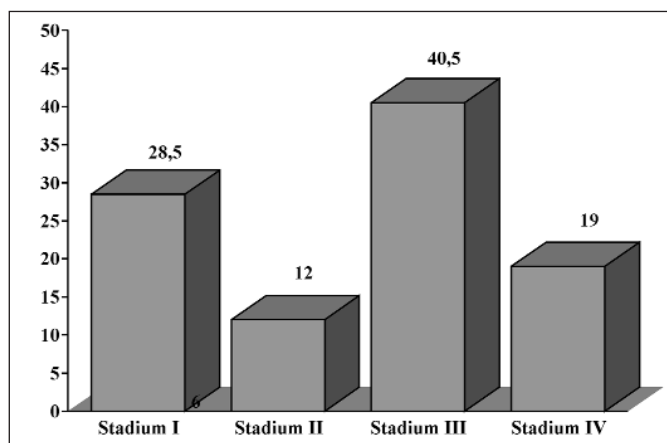
Kategorie N

V souboru nemocných po odstranění nádoru ($n = 302$) bylo 8,9 % (27/302) nemocných s metastatickým postižením lymfatických uzlin. Z toho mělo 3 % (9/302) nemocných klasifikaci N1 a 5,9 % (18/302) klasifikaci N2.

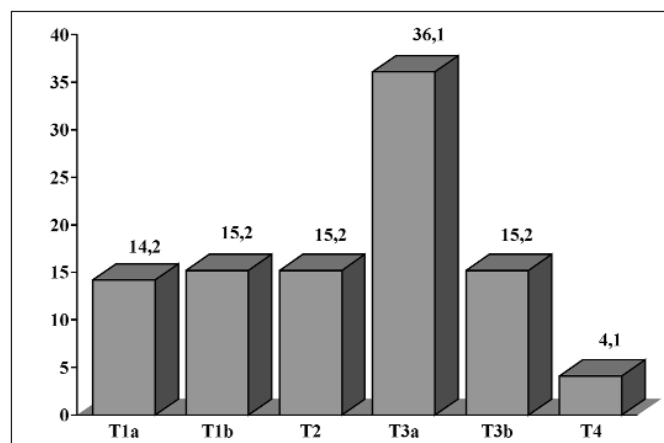
Pětileté přežití v souboru ($n = 302$) bylo u nemocných bez postižení lymfatických uzlin (N0) 70,5 % (194/275) a při nádorovém postižení uzlin (N1 + N2) jenom 11,1 % (3/27). Ze 3 nemocných, kteří přežili 5 let, měl 1 klasifikaci N1 a 2 klasifikaci N2.

Grading malignity

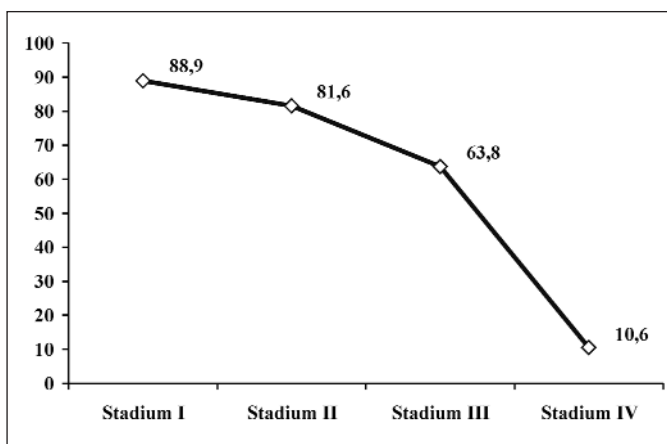
Retrospektivní analýza vychází ze souboru nemocných, u nichž používali patologové k hodnocení buněčné diferenciaci převážně třístupňový gradingový systém a teprve v posledních několika



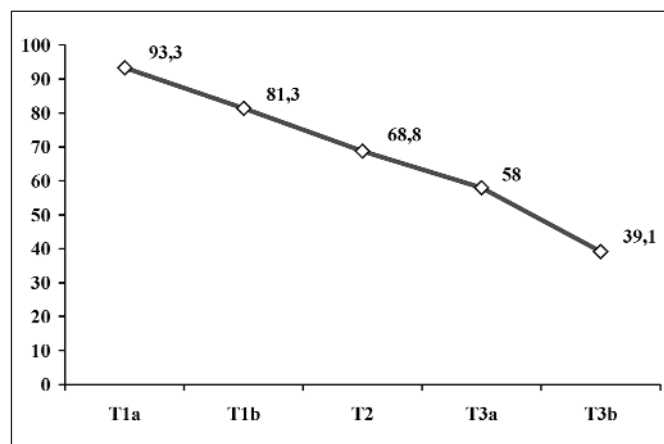
Obr. 3. Četnost nádorů podle stadií TNM v procentech ($n = 316$).



Obr. 5. Četnost odstraněných nádorů podle T kategorií v procentech ($n = 302$).



Obr. 4. Pětileté přežití nemocných po odstranění nádoru podle stadií TNM klasifikace v procentech ($n = 302$).



Obr. 6. Pětileté přežití nemocných po odstranění nádoru podle T kategorií v procentech ($n = 302$).

letech dnes nejuznávanější čtyřstupňový systém Fuhrmanové. Proto bylo pro vyhodnocení celého souboru využito spojení posledních dvou stupňů gradingu malignity G3 + G4 do jedné skupiny.

V souboru nemocných po odstranění nádoru ($n = 302$) bylo 42,4 % (128/302) nádorů gradingu malignity G1, 38,7 % (117/302) nádorů G2 a 18,9 % (57/302) nádorů G3 + G4 (obr. 8). V tomto souboru bylo pětileté přežití nemocných s nádory G1 79,7 % (102/128), s nádory G2 61,5 % (72/117) a s nádory G3 + G4 40,4 % (23/57; obr. 9). Rozdíly byly signifikantní ($p < 0,01$).

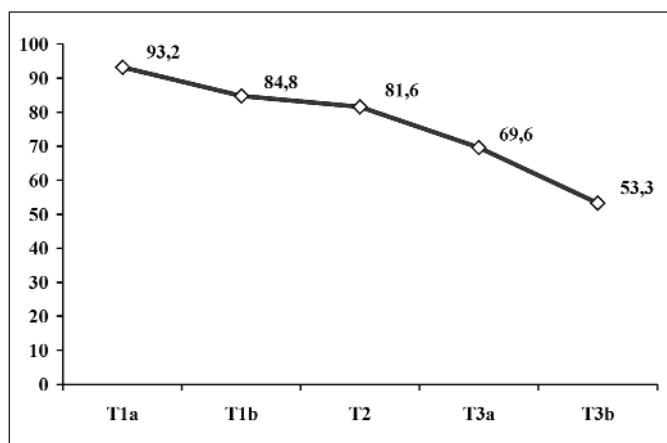
V souboru nemocných bez prokazatelných vzdálených metastáz nebo postižení lymfatických uzlin v době operace ($n = 250$) bylo pětileté přežití nemocných s nádory G1 87,8 % (101/115), s nádory G2 69,1 % (67/97) a s nádory G3 + G4 60,5 % (23/38). Rozdíly byly signifikantní ($p < 0,01$).

DISKUSE

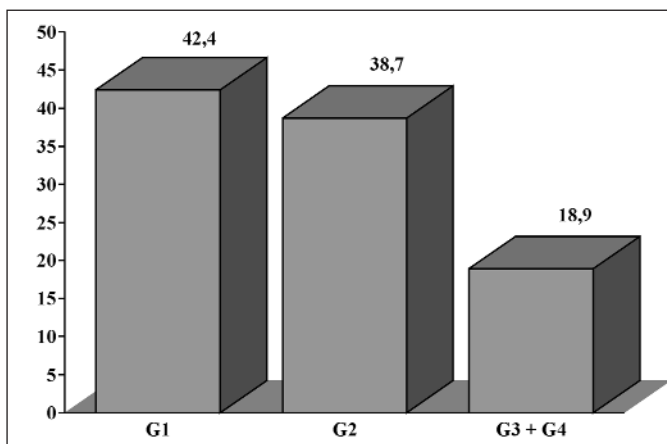
Četnost nepříznivých prognostických faktorů se signifikantně zvyšuje s velikostí nádoru [8]. Bell ve své známé autoptické studii našel metastázy u 2,4 % nádorů < 3 cm, u 8 % nádorů < 5 cm, ale u 84 % nádorů > 10 cm v průměru [9]. Wunderlich a spol. u 260 karcinomů ledviny zjistili, že počet nádorů gradingu malignity G1 se snižoval se zvyšujícím se rozměrem nádorů, zatímco opačnou souvislost vykazovaly nádory gradingu G3. Také incidence lymfatického postižení a vzdálených metastáz dobře korelo-

vala s rozměrem nádoru, obdobně jako incidence žilního postižení [10]. Dall'Oglio a spol. v souboru 93 nemocných po radikální nefrektomii pro nádory pT1 zjistili, že i v této selektované skupině nádorů se frekvence nepříznivých prognostických faktorů zvyšovala s velikostí nádoru. Ve skupině nádorů < 4 cm byly jenom 4 nádory s vysokým gradingem malignity a jenom 1 vykazoval mikrovaskulární invazi. Mezi nádory velikosti 4–7 cm bylo 16 nádorů s vysokým gradingem malignity, 4 se sarkomatoidní složkou, 2 s mikrovaskulární invazí a 2 s pozitivními uzlinami. Ve skupině nádorů > 7 cm zjistili 18 nádorů s vysokým gradingem, 15 s mikrovaskulární invazí, 7 s pozitivními uzlinami a 5 nádorů se sarkomatoidní složkou. Mezi jednotlivými skupinami byl statisticky signifikantní rozdíl v korigovaném přežití ($p = 0,002$) a beznádorovém intervalu ($p = 0,0002$) [8]. Böttiger prokázal statisticky významný rozdíl v pětiletém přežití nemocných s nádory < 7 cm a > 7 cm v průměru [11]. Barsel a Chaimčajev v souboru 233 nemocných neprokázali signifikantní rozdíl v pětiletém přežití s nádory < 5 cm a nádory 6–9 cm, ale mezi nádory 6–9 cm a nádory > 9 cm byl již rozdíl významný [12]. Petkovič zaznamenal u nádorů < 5 cm, 5–10 cm a > 10 cm pětileté přežití 71 %, 40 % a 29 %. Rozdíly byly statisticky významné [13]. Fukuda a spol. v souboru 1 301 nemocných zjistili signifikantně lepší prognózu u nádorů < 4 cm v průměru [14]. Frank a spol. měli v souboru 1 801 nemocných signifikantně horší prognózu u nemocných s nádory > 5 cm [15]. Giuliani a spol. referovali o pětiletém přežití u nádorů < 5 cm v 84 %, u nádorů 5–10 cm 50 % a u nádorů > 10 cm 0 % [16]. Michal a spol. publikovali zjištění některých autorů, že nádory < 3 cm mají prognózu velmi dobrou, nádory > 12 cm naopak velmi nepříznivou a mezi těmito 2 extrémními velikostmi, kam patří většina karcinomů ledvin, zůstává prognóza stejná [17]. Většina autorů ale dnes považuje velikost nádoru za signifikantní prognostický faktor [15,18–24].

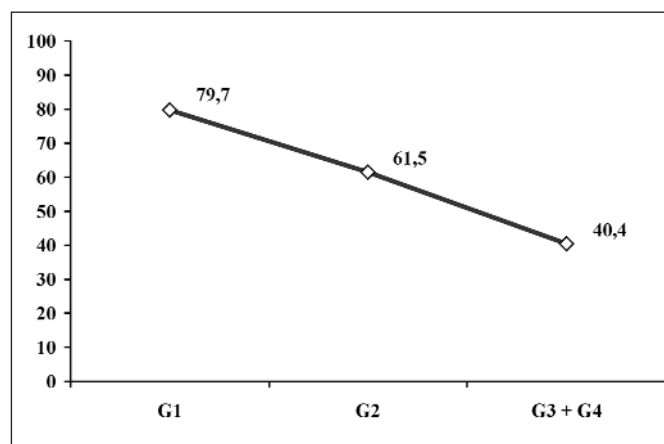
První formální stagingový systém navržený Flockssem a Kadeským v roce 1958 byl založen na fyzické charakteristice nádoru a lokalizaci nádorového šíření [25]. Robson a spol. modifikovali tato kritéria v roce 1969 návrhem zohlednění vaskulárního postižení (tab. 1) [26]. V současnosti jsou dva nejuznávanější stagingové systémy. Je to modifikovaná Robsonova klasifikace a TNM systém navržený UICC (Union Internationale Contre le Cancer) při WHO (World Health Organisation) v roce 1987. Systém byl vylepšen a zároveň zjednodušen v roce 1992 vytvořením skupin v každé kategorii podle průměru nádoru, vaskulárního šíření, postižení lymfatických uzlin a vzdálených metastáz [27]. V roce 1997 a posléze 2002 TNM klasifikace prošla dalšími revizemi tak, aby při stratifikaci nemocných podle daných klasifikačních



Obr. 7. Pětileté přežití nemocných s nádory T1a-T3b N0 M0 podle kategorií T v procentech ($n = 250$).



Obr. 8. Četnost jednotlivých stupňů gradingu malignity u nemocných po odstranění nádoru v procentech ($n = 302$).



Obr. 9. Pětileté přežití nemocných po odstranění nádoru v závislosti na gradingu malignity v procentech ($n = 302$).

kritérií generovala významné rozdíly v přežití. Patologický staging se jeví jako lepší prognostická známka než grading malignity [2,3,28-34]. S jistou licencí se dá dokonce říci, že patologicko-anatomický rozsah nádoru v době diagnózy je důležitějším prognostickým faktorem než použitá léčba [35]. Souhrnné přežití nemocných s karcinomem ledviny v celých souborech je určitým ukazatelem vývoje léčebných výsledků. Přes malé zlepšení přežití nemocných s pokročilým nádorem ledviny zavedením imunochemoterapie do léčebné praxe je stále jedinou kurativní metodou radikální odstranění primárního nádoru s adekvátními operačními hranicemi [36-39]. V roce 1932 Hand a Broders referovali o 23% pětiletém přežití nemocných léčených na Mayo Clinic nefrektomií [40]. Před rokem 1950 se pětileté přežití pohybovalo mezi 13–40 % [41]. Za posledních 50 let se prakticky zdvojnásobilo z 34 % v roce 1954 na 62 % v roce 1996 [42]. Fukuda a spol. udávali nádorově specifické pětileté přežití pro nemocné z let 1965–1981 (n = 239) 33,8 %, zatímco pro nemocné z let 1982–1990 (n = 440) 56,5 % [14]. Výrazné zlepšení přežití způsobila v 70. letech zvýšená radikalita výkonu akceptováním Robsonových principů radikální nefrektomie a později především zvýšený záchyt incidentálních karcinomů ledviny. Tabulka souhrnných přežití udávaných jednotlivými autory od 50. let až po současnost dobře dokumentuje jeho vývoj. Současné výsledky již jednoznačně odpovídají migraci stadií v celých souborech směrem k vysokému procentu zachytu menších, méně biologicky agresivních incidentálních karcinomů, které se promítá do výrazně lepšího souhrnného přežití (tab. 1). Přežití ve stagingových systémech je odlišné podle rozdělení nemocných s karcinomem ledviny do stagingových kategorií (tab. 2). Novější publikace udávají pětileté přežití ve stadiu I 90–100 %, ve stadiu II 75–95 %, ve stadiu III 60–70 % a ve stadiu IV 15–30 % [49]. Výsledky jsou výrazně lepší než v historických souborech. Variabilita přežití v jednotlivých skupinách je zřejmě dána řadou faktorů. Již nepřesné nebo nejednotné stanovení rozsahu onemocnění působí chyby v korelaci prognózy se stagingem nádoru [3]. Různá byla i kritéria pro vyhodnocení přežití. Někteří vyhodnocovali korigované nádorově specifické přežití s vyloučením úmrtí bez vztahu k onemocnění a někteří uváděli přežití nekorigované a zahrnovali do úmrtí na karcinom i nemocné, jejichž osud je neznámý nebo nemocné, kteří zemřeli v daném časovém úseku z jiných příčin. Výsledky ovlivňuje i velikost souboru a mnohdy i výběr nemocných [30]. Invaze nádoru přes pouzdro ledviny je jedním z rozhodujících prognostických kritérií. Karcinom s propagací přes pouzdro ledviny má výrazně horší prognózu [3,30,50,51]. Petkovič udával pětileté přežití u nádorů bez invaze přes pouzdro ledviny 58 % a u nádorů s propagací přes pouzdro jenom 15 % [13]. Siminovitc a spol. zaznamenali pětileté přežití u nádorů ohraničených na ledvinu (T1 – T2) v 82 % a ve skupině nádorů s propagací do perinefritického tuku (T3a) v 58 % [52]. Bassil a spol. uváděli pětileté přežití u nádorů T1 plných 100 %, u nádorů T2 pak 91 %, ale u nádorů T3 už jenom 58 % a u nádorů T4 pak 25 % [53]. Golimbu a spol. měli v souboru lokalizovaných karcinomů ledviny pětileté a desetileté přežití 88 % a 66 % a invaze do perirenálního tuku přežití snížila na 67 % a 35 % [31]. Zielinski a spol. udávali signifikantně ($p < 0,01$) lepší pětileté a desetileté přežití pro nemocné s nádory pT2 oproti nádorům pT3 (79 % vs 50 % a 59 % vs 35 %) [54]. Významnou korelaci horšího pětiletého a desetiletého přežití s propagací nádoru do perirenálního tuku prokázala řada dalších autorů [22,48]. V lokálním stagingu je pouzdro ledviny hranicí oddělující lepší a horší prognózu nemocných s karcinomem ledviny [22,48,54–56].

Korelace gradingu malignity s výsledkem léčby byla poprvé publikována v roce 1932 [40]. Ačkoliv mikroskopický grading neposkytoval žádnou další prognostickou cenu, když byl vzat v úvahu

Autoři	5 let	10 let	15 let	20 let
Riches [41]	30,0			
Robson et al [26]	52,0			
Böttiger [11]	42,0			
Skinner et al [3]	44,0	33,0		
Giuliani et al [43]	48,1			
Nurmi [4]	47,0	31,0		
Giberti et al [44]	50,7	35,1	29,0	
Fukuda et al [14]	48,7	41,1	32,3	26,5
Nomoto et al [21]	73,8	66,2		
Wang et al [45]	62,3			
Siemer et al [36]	75,0	68,0		64,0
Inoue et al [23]	81,3			
Ficarra et al [34]	77,0	69,0	64,0	57,0
Frank et al [15]	68,7	60,0		
Nakatani et al [37]	82,9	79,1		

Tab. 1. Souhrnné přežití karcinomu ledviny (v procentech).

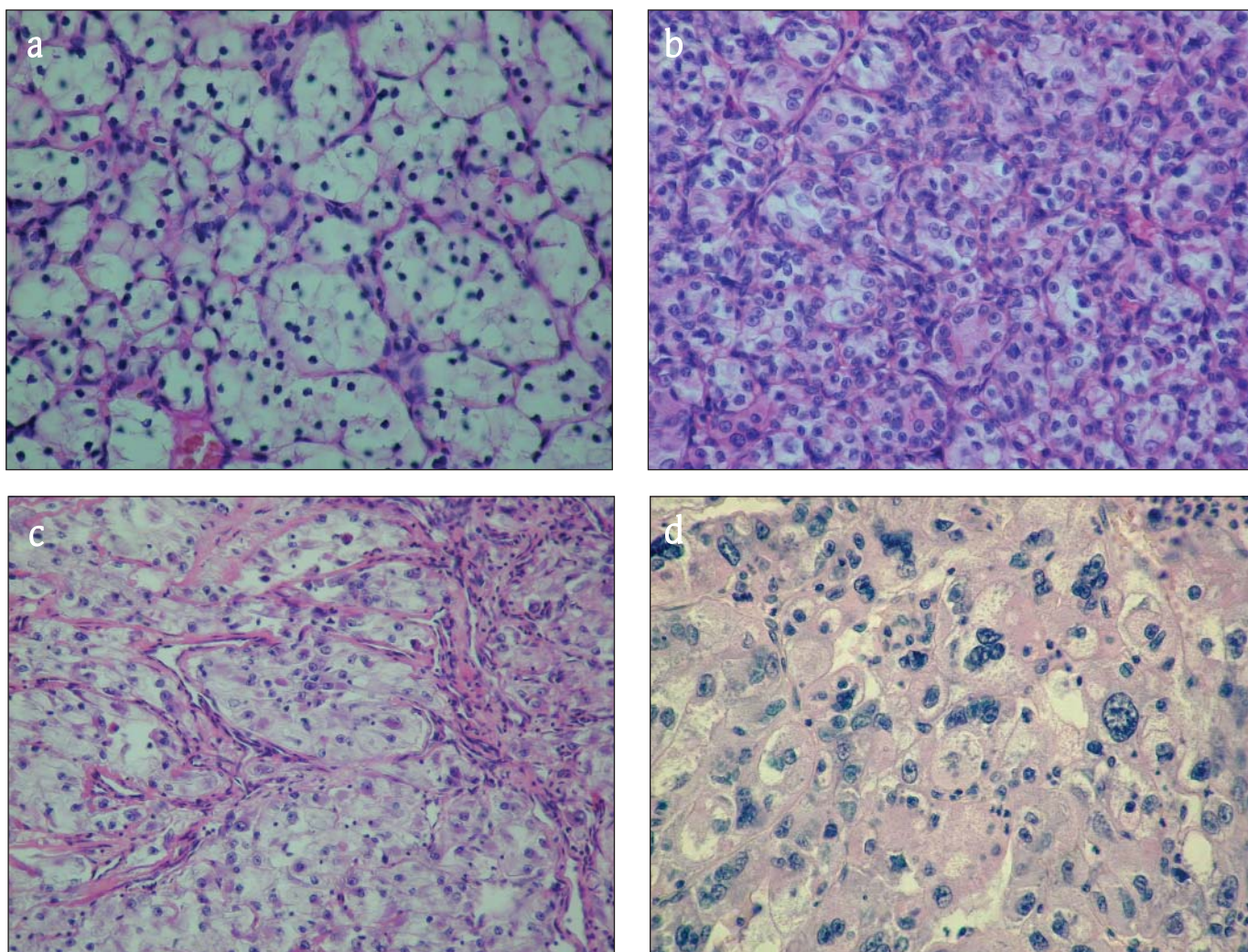
Autoři	I	II	III	IV
Guinan et al [46]	100,0	96,0	59,0	16,0
Stein et al [39]	95,0	85,0	60,0	23,0
Javidan et al [38]	95,0	88,0	59,0	20,0
Tsui et al [47]	91,0	74,0	67,0	32,0
Ficarra et al [34]	94,0	89,7	63,4	28,0
Fiori et al [48]	100,0	91,3	45,5	29,1

Tab. 2. TNM klasifikace 1997 - stadia (pětileté přežití v procentech).

G1	Malá (10 mikrom), okrouhlá, uniformní jádra a nenápadná nebo nepřítomná jadérka
G2	Větší (15 mikrom) nepravidelná jádra a jadérka patrná až pod velkým zvětšením (400×)
G3	Větší (20 mikrom) výrazně nepravidelná jádra a zřetelně viditelná jadérka již při menším zvětšení (100×)
G4	Velká, bizarní, často multilobulární jádra s objemným hrudkovitým chromatinem

Tab. 3. Grading malignity - Fuhrmanová - 1982 [57].

staging, stupeň gradingu malignity byl cenným doplňujícím prognostickým indikátorem přežití. Skinner a spol. vyvinuli první prakticky použitelný systém gradingu stanoveného na podkladě jaderného nálezu a prokázali jeho prognostickou významnost vzhledem k přežití [3]. Gradingový systém byl později upraven podle návrhu Fuhrmanové do současného čtyřstupňového schématu (tab. 3) [57]. V současnosti nejpoužívanější klasifikace je založena na jaderném rozměru, tvaru a obsahu (obr. 10). Mikroskopické vyšetření může postihnout jenom část maligní tkáně a potencionálně malignější tkáň nemusí být zastížena. Pro velkou variabilitu mezi řezy je často obtížné klasifikační zařazení [58]. Grading malignity je samozřejmě třeba stanovit z nejmladnějších lokalizací nádoru. Při použití současného systému je méně než 10 % nádorů G1, zatímco



Obr. 10. Grading malignity karcinomu ledviny: a - G1, b - G2, c - G3, d - G4.

nádory G2 a G3 reprezentují přibližně 35 % a nádorů G4 je kolem 20 % [59]. Prognostický význam gradingu malignity byl opakovaně diskutován. Existuje shoda v tom, že nádory dobře diferencované mají lepší prognózu než nádory špatně diferencované a řada autorů přikládá gradingu malignity určitou, byť limitovanou, prognostickou cenu [22,30,35,60-62]. Při aplikaci čtyřstupňového gradingu malignity dle Fuhrmanové se pohybuje pětileté přežití u nádorů G1 mezi 65–76 %, u nádorů G2 je 30–70 %, nádorů G3 20–50 % a u nádorů G4 10–35 % [49]. Porovnávání různých výsledků je velmi obtížné již proto, že řada autorů používala v minulosti obecný třístupňový grating dělící zásadně nádory na dobře diferencované (G1) a špatně diferencované (G3) se subjektivním posouzením intermediárního článku (G2). V tabulce je použití třístupňového gratingu malignity vyjádřeno spojením gratingu G3 + G4 (tab. 4). V kontextu vztahu gratingu malignity k přežití nemocných, beznádorového intervalu i dalším prognostickým faktorům svoji funkci i takto definovaný grating plní. Určitým problémem je u třístupňového gratingu relativně častá insignifikantnost rozdílů v přežití mezi skupinami G1 a G2 [22,48,56,62] a v některých souborech také mezi skupinami G3 a G4 [47]. Syrjänen a Hjelt používali vlastní čtyřstupňový grating malignity [64]. Fiori a spol. analyzovali pětileté přežití 78 nemocných po radikální nefrektomii s lymfadenektomií a rozdíl v závislosti na gratingu malignity byly vysoce signifi-

kantní (G1 vs G3; $p = 0,000005$; G2 vs G3; $p = 0,0009$) [48]. Onodera a spol. v souboru 116 nemocných zaznamenali signifikantní rozdíl v přežití mezi gratingem malignity G1 a G3 ($p = 0,0001$) a mezi G2 a G3 ($p = 0,0001$). V mnohorozměrné analýze byl grating malignity ($p = 0,0006$) nezávislým prognostickým faktorem přežití [22]. U klasického čtyřstupňového gratingu malignity řada studií posuzuje ve vztahu k přežití společně grating G3 a G4 [66,67]. Minervini a spol. v retrospektivní studii hodnotili prognostickou roli gratingu malignity u 213 nemocných s lokalizovaným intrakapsulárním karcinomem ledviny (T1 - T2) po radikální nefrektomii v souvislosti se stagingem. Pětileté nádorově specifické přežití bylo u nádorů pT1 93,5 % a u nádorů pT2 61,1 % (TNM 1997). U nádorů gratingu malignity G1 bylo 95,9 %, u nádorů G2 86,8 % a u nádorů G3 + G4 bylo 60,1 %. Porovnání obou křivek přežití v závislosti na stagingu a gratingu vykazovalo statisticky významný rozdíl. Pětileté korigované přežití nemocných s nádory pT1 bylo při gratingu G1-G2 94,2 % a při G3-G4 89,8 %. Přežití s nádory pT2 bylo při gratingu G1-G2 72,2 % a při G3-G4 jenom 20 % [67].

U intrakapsulárních nádorů < 7,0 cm v největším rozměru je jaderný grating malignity G1-G2 významnou morfológickou proměnnou predikující dlouhodobé přežití. Identifikace nemocných s gratingem G3-G4 je do budoucna prognosticky důležitá

Autoři	G1	G2	G3	G3 + G4	G4
Skinner et al [3]	75,0	65,0	56,0		26,0
Hermanek et al [63]	85,6	63,3		38,0	
Syrjänen a Hjelt [64]	86,7	69,0	44,5		28,1
McNichols et al [65]	63,0	48,5	27,0		14,5
Lieber et al [51]	88,0	58,0		24,0	
Bretheau et al [62]	76,0	72,0	51,0		35,0
Kawaciuk et al [56]	79,2	66,7		25,0	
Tsui et al [47]	89,0	65,0	46,1		46,1
Ficarra et al [68]	94,0	86,0	59,0		31,0

Tab. 4. Grading malignity (pětileté přežití v procentech).

pro stanovení metastatického potenciálu nádorů pT2, protože tato skupina nemocných by mohla mít prospěch z účinné adjuvantní terapie. Při hodnocení vztahu čtyřstupňového gradingu malignity k přežití v souboru 643 nemocných po radikální nefrektomii zaznamenali Tsui a spol. (2000) pětileté nádorově specifické přežití u nádorů gradingu G1 89 %, u nádorů G2 65 % a u nádorů G3 a G4 bylo shodně 46 %. Jaderný grading Fuhrmanové byl signifikantním prediktorem nádorově specifického přežití ($p < 0,001$) [47]. Ficarra a spol. měli v souboru 333 nemocných po radikální nefrektomii 25 % (83/333) nádorů gradingu G1, 35 % (117/333) G2, 33 % (110/333) G3 a 7 % (23/333) nádorů G4. Čtyřstupňový jaderný grading signifikantně koreloval s velikostí nádoru ($p < 0,0001$), stagingem ($p < 0,001$), žilní invazí ($p < 0,001$), postižením lymfatických uzlin ($p < 0,001$) a vzdálenými metastázami ($p < 0,001$). Desetileté nádorově specifické přežití bylo u nádorů G1-G4 88 %, 75 %, 40 % a 31 % ($p < 0,0001$). Grading malignity byl také v mnohorozměrné analýze nezávislým prognostickým faktorem nádorově specifického přežití ($p = 0,002$) [68].

ZÁVĚR

Prostý rozměr nádoru má signifikantní prognostickou cenu především ve významně lepší prognóze nemocných s malými nádory do 5 cm v průměru. Se zvětšujícím se rozměrem nádoru kontinuálně přibývá karcinomů s vyšším gradingem malignity. Horší přežití nemocných s většími nádory než 5 cm v největším průměru koreluje také s vyšší biologickou agresivitou rozměrnějších karcinomů. Nepotvrdilo se výrazně horší přežití nemocných s velkými nádory ≥ 10 cm nebo ≥ 12 cm.

Kompletní patologický staging dosud nejlépe slouží k posouzení výsledků léčby a odhadu prognózy v individuálních případech. Patologicko-anatomický staging nádoru byl významným prognostickým faktorem jak v jednorozměrné, tak v mnohorozměrné analýze. Diskriminace prognózy nemocných s nádory jednotlivých stadií ($p < 0,001$), T kategorií ($p < 0,01$) a N kategorií ($p < 0,01$) byla signifikantní. Nádorové postižení lymfatických uzlin předznamenávalo velmi špatnou prognózu. Studie potvrdila, že stagingový systém TNM z roku 2002, při stratifikaci nemocných podle daných klasifikačních kritérií, generuje statisticky významné rozdíly v přežití.

Závislost pětiletého přežití nemocných na gradingu malignity nádoru byla statisticky významná jak v jednorozměrné ($p < 0,01$), tak v mnohorozměrné analýze ($p < 0,01$). Je třeba počítat s tím, že

stanovený jaderný grading malignity ukazuje pouze statickou situaci neobsahující žádnou informaci o povaze vývoje nádoru nebo tendenci k subsegmentální progresi onemocnění. Přes určitou problematickostí při jeho stanovení, je možné považovat grading malignity za jeden z nejvýznamnějších prediktorů prognózy nemocných s karcinomem ledviny.

LITERATURA

1. Newman HR, Schulman ML. Renal cortical tumors: a 40-year statistical study. *Urol Surv* 1969;19: 2-12.
2. Holland JM. Cancer of the kidney - natural history and staging. *Cancer* 1973; 32: 1030-1042.
3. 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: 1165-1177.
4. Nurmi MJ. Prognostic factors in renal carcinoma. An evaluation of operative findings. *Br J Urol* 1984; 56: 270-275.
5. Trasher JB, Paulson DF. Prognostic factors in renal cancer. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 247-253.
6. Belldgrun A, De Kernion JB. Renal tumors. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED et al (eds). *Campbell's Urology*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders 1998; 3: 2283-2326.
7. Behrendt H. Retrospective and prospective clinical aspects in hypernephroma. In: Löhr E et al (eds). *Renal and adrenal tumors*. Berlin: Springer 1979: 200-211.
8. Dall'oglio MF, Srougi M, Nesrallah L et al. Must the TNM staging of the renal cell carcinoma be modified again? *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49: 86-90.
9. Beli ET. A classification of renal tumors with observations on the frequency of the various types. *J Urol* 1938; 39: 238-243.
10. Wunderlich H, Reichelt O, Schumann S et al. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma 4 cm or less in diameter: indicated or under treated? *J Urol* 1998; 159: 1465-1469.
11. Böttiger LE. Prognosis in renal carcinoma. *Cancer* 1970; 26: 780-787.
12. Barsel VA, Chaimčajev JS. Matematiceskij analiz vyuzivajemosti bolnyh adeno-karcinomoj počki. *Urol Nefrol (Mosk.)* 1975; 3: 44-48.
13. Petkovič S. Classification (staging) of renal parenchymal tumors. *Intern Urol and Nephrol* 1978; 10: 167-184.
14. Fukuda M, Satomi Y, Asakura T et al. Prognosis in the cases with renal cell carcinoma according to clinical parameters. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1998; 89: 647-656.
15. Frank I, Blute ML, Cheville JC et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2002; 168: 2395-2400.
16. Giullani L, Giberti C, Martorana G et al. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors. *J Urol* 1990; 143: 468-473.
17. Michal M, Hes O, Mukenšabl P (eds). *Nádory ledvin dospělého věku*. Plzeň: Euroverlag 2000.
18. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 612-624.
19. Kinouchi T, Saiki S, Meguro N et al. Impact of tumor size on the clinical outcomes of patients with Robson State I renal cell carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 689-695.
20. Gelb AB, Sudilovsky D, Wu CD et al. Appraisal of intratumoral microvessel density, MIB-1 score, DNA content, and p53 protein expression as prognostic indicators in patients with locally confined renal cell carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1768-1775.
21. Nomoto T, Nakagawa S, Sugimoto K et al. Prognostic factors in a patients with renal cell carcinoma. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1999; 90: 602-607.
22. Onodera Y, Matsuda N, Ohta M et al. Prognostic significance of tumor grade for renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2000; 7: 4-9.
23. Inoue T, Hashimura T, Iwamura H et al. Multivariate analysis of prognostic determinants after surgery for renal cell carcinoma at Himeji National Hospital. *Hinyokika Kyo* 2000; 46: 229-234.
24. Matsumoto K, Iwamura M, Muramoto M et al. Prognostic value of serum immunosuppressive acidic protein in renal cell carcinoma. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2002; 93: 548-554.
25. Flocks RH, Kadesky MC. Malignant neoplasma of the kidney: an analysis of 353 patients followed five years or more. *J Urol* 1958; 79: 196-201.
26. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969; 101: 297-301.
27. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP et al (eds). *Manual for staging of cancer*, 4th ed. American Joint Commission on cancer. Philadelphia: JB Lippincott 1992.
28. Petkovič S. An anatomical classification of renal tumors in the adults as a basis for prognosis. *J Urol* 1959; 81: 618-623.
29. Petkovič S. The staging of renal parenchymal tumors. *Brit J Urol* 1975; 47: 13-16.

30. De Kernion JB, Berry D. The diagnosis and treatment of renal cell carcinoma. *Cancer* 1980; 45: 1947-1956.
31. Golimbu M, Tessler A, Al-Askari S et al. Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. *Urology* 1986; 27: 291-301.
32. Hermanek P, Schrott KM. Evaluation of the new tumor, nodes and metastases classification of renal cell carcinoma. *J Urol* 1990; 144: 238-242.
33. Delahunt B. Histopathologic prognostic indicators for renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1993; 15: 68-76.
34. Ficarra V, Righetti R, Pilloni S et al. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. *Eur Urol* 2002; 41: 190-198.
35. Boxer RJ, Waisman J, Lieber MM et al. Renal cell carcinoma: computer analysis of 96 patients treated by nephrectomy. *J Urol* 1979; 122: 598-601.
36. Siemer S, Uder M, Humke U et al. Value of ultrasound in early diagnosis of renal cell carcinoma. *Urologe A* 2000; 39: 149-153.
37. Nakatani T, Yoshida N, Iwata H et al. Clinicopathological study of renal cell carcinoma. *Oncol Rep* 2003; 10: 679-685.
38. Javidan J, Stricker HJ, Tamboli P et al. Prognostic significance of the 1997 TNM classification of renal cell carcinoma. *J Urol* 1999; 162: 1277-1281.
39. Stein JP, Esrig D, Eastham J et al. Surgical management for renal cell carcinoma: long-term results in a large group of patients. *J Urol* 1998; 159(Suppl): abstract 737.
40. Hand JR, Broders AC. Carcinoma of the kidney: the degree of malignancy in relation to factors bearing on prognosis. *J Urol* 1932; 28: 199-204.
41. Riches EW. Factors in the prognosis of carcinoma of the kidney. *J Urol* 1958; 79: 190-198.
42. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1997. Bethesda, National Cancer Institute Maryland 2000.
43. Giuliani L, Martorana G, Giberti C et al. Results of radical nephrectomy with extensive lymphadenectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1983; 130: 664-668.
44. Giberti C, Oneto F, Martorana G et al. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases. *Eur Urol* 1997; 31: 40-48.
45. Wang Y, Huang C, Wu Y et al. Multivariate analysis of prognostic factors in renal cell carcinoma. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2000; 38: 442-444.
46. Guinan P, Stuhldreher D, Frank W et al. Report of 337 patients with renal cell carcinoma emphasizing 110 with stage IV disease and review of the literature. *J Surg Oncol* 1997; 64: 295-298.
47. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000; 163: 1090-1095.
48. Fiori E, De Cesare A, Galati G et al. Prognostic significance of primary-tumor extension, stage and grade of nuclear differentiation in patients with renal cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21: 229-232.
49. Lang H, Jacqmin D. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *EAU Update Series* 2003; 1: 215-219.
50. Colvin RB, Dickersin GR. Pathology of renal tumors. In: Skinner DG, De Kernion JB et al (eds). *Genitourinary cancer*. Philadelphia: WB Saunders 1978: 84-106.
51. Lieber MM, Tomera FM, Taylor WF et al. Renal adenocarcinoma in young adults: survival and variables affecting prognosis. *J Urol* 1981; 125: 164-168.
52. Siminovich JMP, Montie JE, Straffon RA. Prognostic indicators in renal adenocarcinoma. *J Urol* 1981; 130: 20-23.
53. Basil B, Dosoretz DE, Prout GR. Validation of the tumor, nodes and metastasis classification of renal cell carcinoma. *J Urol* 1985; 134: 450-454.
54. Zielinski H, Szmigielski S, Petrovich Z. Comparison of preoperative embolization followed by radical nephrectomy with radical nephrectomy alone for renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 6-12.
55. Sanchez De La Muela P, Zudaire JJ, Robles JE et al. Renal cell carcinoma: vena caval invasion and prognostic factors. *Eur Urol* 1991; 19: 284-290.
56. Kawaciuk I, Dušek P, Hanek P. Pětileté přežití nemocných s karcinomem ledviny v závislosti na stagingu a gradingu nádoru. *Čes Urol* 1998; 1: 4-7.
57. Fuhrman SA, Lasky IC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 655-663.
58. Amtrup F, Hansen BJ, Thybo E. Prognosis in renal carcinoma evaluated from histological criteria. *Scand J Urol Nephrol* 1974; 8: 198-202.
59. Medeiros LJ, Gelb AB, Weiss LM. Renal cell carcinoma: prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer* 1988; 61: 1639-1651.
60. Mostofi FK, Davis CJ. Pathology of tumors of the kidney. In: Javadpour N (eds). *Cancer of the kidney*. New York: Thieme - Stratton Inc 1984: 15-32.
61. Rodriguez A, Patard JJ, Lobel B. Renal cell carcinoma in young adults: incidence, disease outcome and review of the literature. *Arch Esp Urol* 2002; 55: 969-975.
62. Bretheau D, Lechevallier E, Eghazarian C et al. Prognostic significance of incidental renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1995; 27: 319-323.
63. Hermanek P, Sigel A, Chlepaš S. Combined staging and grading of renal cell carcinoma. *Z Krebsforsch* 1976; 87: 193-196.
64. Syrjänen K, Hjelt L. Grading of human renal adenocarcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1978; 12: 49-55.
65. McNichols DW, Segura JW, De Weerd JH. Renal cell carcinoma: long-term survival and late recurrence. *J Urol* 1981; 126: 17-23.
66. Montironi R, Santinelli A, Pomante R et al. Morphometric index of adult renal cell carcinoma. Comparison with the Fuhrman grading system. *Virchows Arch* 2000; 437: 82-89.
67. Minervini A, Lilas L, Minervini R et al. Prognostic value of nuclear grading in patients with intracapsular (pT1- pT2) renal cell carcinoma. Long-term analysis in 213 patients. *Cancer* 2002; 94: 2590-2595.
68. Ficarra V, Righetti R, Martignoni G et al. Prognostic value of renal cell carcinoma nuclear grading: multivariate analysis of 333 cases. *Urol Int* 2001; 67: 130-134.

doc. MUDr. Ivan Kawaciuk, CSc.
Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5