

Cytoredukční nefrektomie: možnosti identifikace ideálního kandidáta na základě předoperačních prediktivních faktorů

Cytoreductive nephrectomy: identifying an ideal candidate based on preoperative predictive factors

Vladimír Študent ml.¹, Hana Študentová²

¹Urologická klinika FN a LF UP Olomouc

²Onkologická klinika FN a LF UP Olomouc

Došlo: 7. 1. 2022

Přijato: 28. 2. 2022

Kontaktní adresa:

MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.

Urologická klinika FN a LF UP Olomouc

I. P. Pavlova 6

779 00 Olomouc

e-mail: vladimir.student2@fnol.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Jedná se o nezávislý článek.

ABSTRAKT

Študent V ml., Študentová H. Cytoredukční nefrektomie: možnosti identifikace ideálního kandidáta na základě předoperačních prediktivních faktorů.

Léčba metastatického karcinomu ledviny (mRCC) se v posledních letech dramaticky změnila. Cílená léčba (Targeted Therapy, TT) a nověji imunoterapie v podobě tzv. immune checkpoint inhibitors (ICIs) přinesly dramatické

prodloužení celkového přežití (Overall Survival, OS) pacientů. Role urologa u mRCC je spojena s cytoredukční nefrektomií (CN), jejímž cílem je zmírnění symptomů nebo prodloužení OS. Onkologický přínos CN byl nedávno zpochybněn díky dvěma prospektivním randomizovaným studiím CARMENA a SURTIME. V situaci, kdy všechny retrospektivní práce onkologický význam CN při léčbě TT potvrdily, ale běžně se využívá nová systémová léčba ICI, je dnes situace méně přehledná. Hlavním problémem zůstává správná selekce pacientů vhodných k CN. Již v době TT bylo totiž zřejmé, že CN není přínosná pro všechny pacienty s mRCC. Cílem tohoto sdělení je představit předoperační individuální faktory, které by mohly pomoci při správné indikaci CN a diskutovat chirurgické aspekty provedení CN.

KLÍČOVÁ SLOVA

Cytoredukční nefrektomie, metastatický renální karcinom, prediktivní faktory, metastatický renální karcinom.

ABSTRACT

Študent V ml., Študentová H. Cytoreductive nephrectomy: identifying an ideal candidate based on preoperative predictive factors.

Treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) has changed dramatically in recent years. Targeted therapy (TT) and, more recently, immunotherapy in the form of immune checkpoint inhibitors (ICIs) have brought about a dramatic prolongation of the overall survival (OS) of patients. The urologist's role in mRCC is associated with cytoreductive nephrectomy (CN), which aims to alleviate symptoms or prolong OS. The oncological benefits of CN have recently been questioned through two prospective randomized studies, CARMENA and SURTIME. The situation is less clear today because all retrospective studies have confirmed the oncological importance of CN in the treatment of TT, but a new systemic treatment for mRCC is being used (ICIs). The main problem remains the correct selection of patients suitable for CN. At the time of TT, it was already clear that CN is not beneficial for all patients with mRCC. This article aims to present individual preoperative factors that could help in the correct selection of CN and discuss the surgical aspects of CN execution.

KEY WORDS

Metastatic renal cell carcinoma, cytoreductive nephrectomy, predictive factors.

.....

ÚVOD

V České republice bylo dle dat Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) v roce 2018 diagnostikováno 3 114 nových případů karcinomu ledviny. Zhruba dvě třetiny zjištěných případů byly odhaleny v klinickém stadiu I a II (1 858 případů, 59,6 %). Lokálně pokročilých nádorů bylo popsáno 408 (13,1 %) a metastatických (klinické stadium IV) statistiky uvádějí 482 (15,5 %) (1). Tento poměr odpovídá zhruba datům z jiných zemí, kdy např. ve Spojených státech amerických

je metastatický karcinom ledvin (mRCC) diagnostikován u 16 % pacientů s renálním karcinomem (2). Některá data uvádějí hodnotu vyšší, např. Surveillance, Epidemiology, and End Results Programme (SEER) Cancer Statistics publikované v roce 2021 (za období 1975–2018) uvádějí procentuální poměr mRCC 30–40 % (3). CN je definována jako odstranění ledviny a primárního tumoru při synchronním metastatickém onemocnění. V minulosti sice byly popsány případy, kdy došlo po provedení CN k regresi vzdálených metastáz (4), nebo po léčbě TT i kompletní odpovědi v místě primárního ložiska (5), ale mRCC musíme bohužel považovat za onemocnění nevyléčitelné, u kterého OS závisí na několika prognostických faktorech. Tyto definoval v roce 1999 Motzer et al. (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSK-CC) v době cytokinové (6) a později Heng et al. v roce 2009 (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, IMDC) v době cílené léčby (7).

Cílem CN je prodloužit OS (8), přičemž molekulární mechanismus není zcela znám. Předpokládá se ovlivnění imunosupresivního mikroprostředí tumoru (9), snížení produkce pro-inflamatorních cytokinů v primárním tumoru (10), zpomalení progresu metastáz (11), de novo nárůst azotemie po nefrektomii ovlivňující dynamiku nádorové progresu (12), nebo uvolnění antigenů při nefrektomii do krevního oběhu stimuluje cytotoxické T-lymfocyty k potlačení nádoru (13). Odstranění primárního tumoru spolu se všemi metastázami může být za určitých okolností i výkonem kurativním. Je také možné provést nefrektomii jako paliativní výkon při refrakterních bolestech, neztižitelné hematurii, ruptuře tumoru s krvácením do retroperitonea, nebo při paraneoplastických syndromech jako hypertenze, hyperkalcemie, erytrocytóze nebo sekundární trombocytóze (14).

CN se stala standardní součástí managementu mRCC díky dvěma prospektivním randomizovaným studiím v éře cytokinové systémové léčby. Kombinace CN a interferonu alfa (INF-α) přinesla v americké studii SWOG 8949 zlepšení OS o tři měsíce a v evropské studii EORTC 30937 zlepšení OS o deset měsíců (15, 16). V následujícím

období TT se do praxe dostaly nové léky, kdy již v registračních studiích na sunitinib, bevacuzimab či pazopanib byla míra provedení CN v intervenční i kontrolní skupině podobná – kolem 85–90 % (2). Díky tomu nebylo v těchto studiích možné porovnat přínos samotné CN na prodloužení OS. CN tak byla nadále běžně indikovaná a výsledky byly hodnoceny pouze v retrospektivních studiích. I když všechny prokázaly zlepšení OS při provedení CN, žádná z těchto studií nedoporučila „neselektivní“ provedení CN u všech pacientů s mRCC (17). Ve většině je provedena subanalýza dat s cílem identifikovat „ideálního“ kandidáta k CN na základě některých charakteristik. Randomizované prospektivní studie byly provedeny až téměř deset let po příchodu cílené léčby. Výsledky studie CARMENA (Cancer du Rein Metastatique Nephrectomie et Antiangiogéniques, NCT0093033) byly prezentovány až v roce 2018 a zpochybnily onkologický přínos CN, kdy pacienti v rameni se sunitinibem neměli horší OS než pacienti léčení CN + sunitinib (18). Tato studie byla ovšem ostře kritizována zejména pro zařazení velkého počtu pacientů se špatnou prognózou dle MSKCC, tedy nevhodných k CN. Studie SURTIME (The Immediate Surgery or Surgery after sunitinib Malate In Treating Patients with Kidney Cancer, NCT01099423) navíc ukázala, že strategie odložené CN po primární systémové léčbě nevede k horším onkologickým výsledkům (19). Role CN v éře ICI byla také hodnocena několika retrospektivními studiemi, které také ukázaly benefit provedení CN (20–22).

Dosud publikovaná data ukazují, že onkologický přínos CN není u všech pacientů s mRCC

stejný a je třeba jej pečlivě zvážit kvůli nemalé morbiditě spojené s CN. Výběr pacientů k CN není jednoduchý a cílem tohoto sdělení je popsat možné prediktivní faktory výsledku CN a diskutovat některé chirurgické aspekty této operace.

PREOPERAČNÍ PREDIKTIVNÍ FAKTORY A ZHODNOCENÍ RIZIKA PROVEDENÍ CN

MSKCC a IMDC

Před indikací terapie mRCC je u všech pacientů stanovena jejich prognostická skupina dle MSKCC nebo nověji dle IMDC. MSKCC a IMDC definovaly celkem sedm faktorů (MSKCC 5 a IMDC 6), které dělí pacienty s mRCC do tří skupin na dobrou, střední a špatnou prognostickou skupinu (tabulka 1). V původních historických studiích byl medián předpokládané doby přežití ve skupině s dobrou prognózou dle IMDC 43,2 měsíce a jen 7,8 měsíců ve skupině se špatnou prognózou (tabulka 2). Toto dělení má význam zejména pro

Tab. 2. Medián přežití dle prognostických skupin MSKCC a IMDC (měsíce) v původních historických studiích

Tab. 2. Median survival according to the MSKCC and IMDC prognostic groups (months) in original historical studies

	Dobrá	Střední	Špatná
MSKCC, Motzer et al. (6)	20,0	10,3	3,9
IMDC, Heng et al. (7)	43,2	22,5	7,8

Tab. 1. Prognostické skórovací systémy MSKCC a IMDC za každý faktor se uděluje jeden bod

Tab. 1. The MSKCC and IMDC prognostic scoring systems; one point awarded for each factor

Prognostická kritéria	MSKCC, Motzer et al. (6)	IMDC, Heng et al. (7)
Kalcium > 10 mg/dl	1	1
Hemoglobin < dolní limit normy	1	1
Karnofsky performance status < 80 %	1	1
LDH > 1,5krát horní limit normy	1	—
Neutrofily > horní limit normy	—	1
Trombocyty > horní limit normy	—	1
Čas mezi diagnózou a zahájením systémové terapie < 1 rok	1	1
0 bodů = dobrá prognostická skupina, 1–2 body = střední, 3 a více = špatná		

indikaci systémové léčby, kdy např. ICIs prokázaly větší benefit u pacientů v horších prognostických skupinách (2).

MSKCC a IMDC model však nebyly designované pro indikaci CN. Guidelines Evropské urologické společnosti (EAU) nedoporučují provedení CN u asymptomatických pacientů se špatnou prognózou, u střední jen po předchozí úspěšné systémové léčbě a naopak doporučují provedení CN u pacientů s dobrou prognózou (23). V roce 2019 byl publikován update studie CARMENA s analýzou pacientů s jedním vs. dvěma rizikovými faktory dle IMDC. S mediánem sledování 61,5 měsíců byl delší OS u pacientů s jedním faktorem ve skupině s CN vs. skupina bez CN (31,4 vs. 25,2 měsíců, $p = 0,232$). U pacientů se dvěma faktory byl poměr opačný (16,6 měsíců s CN vs. 31,2 měsíců bez CN, $p = 0,033$) (24). Z těchto dat vyplývá, že někteří pacienti (s jedním prognostickým faktorem dle IMDC) možná mohou profitovat z CN. Heng et al. hodnotili vztah IMDC kritérií a OS u CN. Pacienti s ≥ 4 kritérii dle IMDC již neprofitovali z CN, kdy např. ve skupině se 4 IMDC kritérii byl medián OS u skupiny bez CN vs. s provedenou CN 5,4 vs. 6,0 měsíců ($p = 0,166$). Identifikovali také pacienty s předpokládanou dobou přežití < 12 měsíců jako nevhodné k CN (25). Zajímavou analýzu provedli Silagy et al., kteří hodnotili změnu IMDC kritérií před a 6 týdnů po provedené CN. Jednotlivé rizikové faktory se měnily oběma směry, přičemž jen u 42,6 % pacientů zůstaly stejné. U skupiny, ve které došlo ke snížení rizikových faktorů (28,2 % CN pacientů) bylo zjištěno zlepšení OS (hazard ratio = HR 0,64, $p = 0,007$), naopak ve skupině, ve které došlo ke zvýšení (25,6 % CN pacientů) došlo ke zhoršení OS (HR 1,57, $p = 0,007$). Změny nastaly zejména u laboratorních parametrů, ale i u Karnofsky performance statutu (KPS). V sestupném pořadí bylo nejvíce změn zaznamenáno u hemoglobinu $>$ neutrofilů $>$ trombocytů $>$ KPS $>$ Ca^{2+} . Ovšem k normalizaci parametrů došlo nejvíce u Ca^{2+} a nejméně právě u hemoglobinu (26). Není přitom jasné, zda tyto faktory mění samotná operace, nebo zda CN skutečně ovlivňuje vlastní mRCC.

KLINICKÉ PARAMETRY

K přesnější indikaci CN bylo zkoumáno několik klinických a laboratorních parametrů, při jejichž dodržení je možné se vyhnout u 6 (27) až 48 % (28) případů provedení potenciálně nepřínosných CN. Jedním z hodnocených může být objem metastáz. Pierorazio et al. ukázali CSS 11,6 měsíců při odstranění ≥ 90 % nádorové masy v porovnání s 2,9 měsíci při odstranění < 90 % nádoru (29). Počet a lokalizace metastáz byly identifikovány jako prediktivní faktory ve studii Capitanio et al. (30) a Yoon et al. (31). Nicméně další studie detailněji studující tento vztah původní závěry nepotvrdily (32, 33). Update studie CARMENA ukázal lepší efekt CN u pacientů s jedním orgánem postiženým metastázami v porovnání s více orgány postiženými metastázami (23,2 měsíců vs. 14,4 měsíců, HR 1,42, $p = 0,032$) (24). Dle recentní práce Guo et al. mohou být dokonce i pacienti s metastázami v játrech vhodnými kandidáty na CN, jelikož jim může operace prodloužit OS (34). Dle Massariho et al. zahrnutí kostních a jaterních metastáz spolu s metastázami do mozku ke stávajícímu IMDC modelu zlepšuje prediktivní schopnost tohoto IMDC modelu ve vztahu k OS (35). V této práci ovšem nebyl hodnocen význam provedení CN. Dalším vodítkem pro správnou indikaci CN může být celkový stav pacienta. Při ECOG 0, 1 a 2–3 měli dle studie Shuch et al. ($n = 418$) operovaní přežití bez známek nemoci (Disease Free Survival, DFS) 27, 13,8 a 6,6 měsíců (27). Ve studii Sharma et al. bylo zjištěno, že pacienti se sarkopenií měli OS 7 měsíců a pacienti bez sarkopenie 23 měsíců (HR 2,13, $p = 0,0167$) (36). Sarkopenie je součástí stavu tzv. „frailty“ (tělesná slabost), který se jeví jako vhodný prognostický marker pro perioperační výsledky i OS u pacientů s tumory (37).

Laboratorní parametry

Z laboratorních faktorů byl zjištěn prognostický význam u C-reaktivního proteinu (CRP). Byly definovány tři hodnoty, ≤ 18 , 18–67 a ≥ 67 mg/l, které vykazovaly OS 53, 12,6 a 4,2 měsíců (38). CRP jako prognostický faktor identifikovali i Sakai et al. při hodnocení OS u 164 CN (39). Míra systémové zá-

nětlivé odpovědi tak může predikovat horší onkologické výsledky. Podobně jako CRP byl zkoumán i poměr neutrofilů k lymfocytům (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR), kombinace neutrofilie a lymfopenie signalizuje zánětlivou odpověď organismu na malignitu. Baum et al. definovali předoperační poměr ≥ 4 jako nezávislý prediktor kratšího OS (HR 2,41, $p = 0,036$) (40), stejnou hodnotu NLR určil jako prediktivní pro kratší OS Ohno et al. (28) a poté i Peyton et al. u pacientů s mRCC a nádorovým trombem (41). Hodnotu $NLR \geq 5$ určil jako predik-

tivní pro kratší OS Day et al (42). Snížený předoperační poměr lymfocytů k monocytům je dalším negativním prediktivním faktorem OS u pacientů, kteří podstoupili CN (43). Dalším nepříznivým laboratorním prediktivním nástrojem pro odhad OS u CN může být hypoalbuminemie (44, 45), zvýšená laktát dehydrogenáza (LDH) (44), nízký cholesterol (46) a vysoký poměr aspartátaminotransferázy (AST) ku alaninaminotransferáze (ALT) (tzv. „De Ritis ratio“, tyto enzymy jsou produkovány nádorovými buňkami) (47, 48). Interpretace studií hodnotících

Tab. 3. Předoperační klinické a laboratorní prediktivní faktory provedení CN

Tab. 3. Preoperative clinical and laboratory predictive factors for performing CN

Parametr	Studie	Stanovená hranice pro lepší výsledek CN
Míra nádorového postižení		
Poměr odstraněné nádorové masy během CN k celkové nádorové mase	Pierorazio et al. (2007) (29)	Poměr $> 90 \%$
Počet metastáz a počet postižených orgánů	Capitanio et al. (2012)	Nepřítomnost současně > 1 metastáz a > 1 postižených orgánů
TLG (Total Lesion Glycolysis) = maximal standardized uptake value (SUV_{max}) násobený objemem ložiska viditelného na FDG PET/CT	Yoon et al. (2013)	TLG < 160
Počet orgánů s metastázami	Mejean et al. (2019) (24)	Postižení jen jednoho orgánu
Klinické parametry		
Celkový stav pacienta	Shuch et al. (2008) (27)	ECOG ≤ 1
Sarkopenie dle skeletal muscle index (SMI) v úrovni L3 obratle (všechny svaly přítomné na CT nebo MRI)	Sharma et al. (2015) (36)	Muži s BMI < 25 : SMI $< 43 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ Muži s BMI ≥ 25 : SMI $< 53 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ Ženy s SMI $< 4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$
Laboratorní parametry		
CRP	Ito et al. (2012) (38)	CRP $< 67 \text{ mg/l}$
	Sakai et al. (2014) (39)	CRP $< 40 \text{ mg/l}$
Poměr neutrofilů k leukocytům (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)	Baum et al. (2015) (40)	NLR < 4
	Ohno et al. (2014) (28)	NLR < 4
	Peyton et al. (2020) (41)	NLR ≤ 4
	Day et al. (2016) (42d)	NLR < 5
Poměr lymfocytů k monocytům (lymphocyte to monocyte ratio, LMR)	Gu et al. (2016) (43)	LMR ≥ 3
Hypoalbuminemie	Margulis et al. (2013) (44)	Nomogram zahrnující albumin a LDH
	Corcoran et al. (2015) (45)	Albumin $\geq 35 \text{ g/l}$
Laktátdehydrogenáza (LDH)	Margulis et al. (2013) (44)	Nomogram zahrnující albumin a LDH
Cholesterol	Lee et al. (2017) (46)	Cholesterol $\geq 4,4 \text{ mmol/l}$
Poměr aspartátaminotransferázy (AST) ku alaninaminotransferáze (ALT) (tzv. „De Ritis ratio“)	Ishihara et al. (2017)	Poměr AST/ALT $< 1,24$
	Laukhtina et al. (2020)	Poměr AST/ALT $< 1,2$

předoperační laboratorní parametry a jejich aplikace v klinické praxi je ale bohužel limitována jejich zaměřením vždy na jeden jediný marker. Předoperační klinické a laboratorní faktory shrnuje tabulka 3.

Prognostické modely

Jednotlivé parametry byly v některých pracích sloučeny a byly vytvořeny prognostické modely. K nejvíce citovaným patří model představený v roce 2010 Culpem et al., který po analýze 566 provedených CN identifikoval sedm faktorů spojených s nepříznivým OS po CN: hypoalbuminemii, elevaci LDH, metastázy v játrech, symptomatický mRCC, retroperitoneální a supradiafragmatickou lymfadenopatii a klinické stadium cT3 a cT4. Pacienti s ≥ 4 faktory nejsou dle této studie vhodnými kandidáty k CN (49). Tato skupina z MD Anderson publikovala nedávno update tohoto modelu (MDACC, MD Anderson Cancer Center), spočítaný na

608 pacientech operovaných v letech 2005–2017. Identifikovali pozměněných devět předoperačních faktorů asociovaných s vyšší celkovou úmrtností (Overall Mortality, OM): přítomnost symptomů, retroperitoneální lymfadenopatie, supradiafragmatická lymfadenopatie, kostní metastázy, klinicky T4 primární ložisko, anémie, hypoalbuminemie, elevace LDH a zvýšené NLR. Pacienti byli rozděleni do tří skupin na nízké (méně než 2 faktory), středně (2–3 faktory) a vysoce rizikovou skupinu (> 3 faktory). OS v těchto skupinách byla 58,9; 30,6 a 19,2 měsíců. Autoři dále pozorovali asociaci rizikových skupin s nepříznivou finální patologií, jako je sarkomatoidní a rhabdoidní dediferenciace, lymfovaskulární invaze a nekróza. Tyto prognostické faktory tedy mohou predikovat i přítomnost tumoru s nepříznivou biologii. Navíc byly tyto faktory spojeny s perioperačními výsledky jako jsou krevní ztráty, míra komplikací a opětovné hospitalizace (50).

Tab. 4. Prognostické modely vhodnosti provedení CN, které hodnotí více nepříznivých předoperačních parametrů

Tab. 4. Prognostic models of CN feasibility that assess several unfavourable preoperative parameters

Prognostické modely	Faktory	Počet faktorů vhodných k CN
Culp et al. (2010) (55)	Albumin < dolní hranice normálu LDH > horní hranice normálu cT3 nebo cT4 cN+ klinické symptomy jaterní metastázy	< 4 faktory
McIntosh et al. (2020) (50)	Albumin < dolní hranice normálu LDH > horní hranice normálu Hemoglobin < dolní hranice normálu NLR > 4 cT4 lymfadenopatie retroperitoneální lymfadenektomie supradiafragmatická klinické systémové symptomy kostní metastázy	< 4 faktory
Ohno et al. (2014) (28)	NLR > 4 ECOG > 1	—
You et al. (2014) (51)	Hemoglobin < dolní hranice normálu Neutrofily > horní hranice normálu Karnofského skóre < 80 % cN2 (metastáza ≥ 1 regionální uzlině dle AJCC 2002)	< 2 faktory
Fukuda et al. (2018) (52)	Glasgow prognostic score: 0: CRP 10 mg/l a albumin 35 g/l 1: CRP > 10 mg/l nebo albumin < 35 g/l 2: CRP > 10 mg/l a albumin < 35 g/l	Glasgow < 2
Marchioni et al. (2021) (53)	REMARCC: Normální váha Kostní metastázy Jaterní metastázy Plicní metastázy Počet metastáz ≤ 3 Karnofského skóre < 80 %	Dobrá prognóza (0 faktorů) Střední prognóza (1–2 faktory) Špatná prognóza (> 2 faktory)

Tab. 5. Kategorie pacientů nejvíce profitujících z CN na základě subanalýzy retrospektivních studií s cílenou léčbou mRCC

Tab. 5. The category of patients benefiting most from CN based on a subanalysis of retrospective studies of targeted therapy for mRCC

Kategorie pacientů profitujících z CN dle retrospektivních studií s cílenou léčbou mRCC
Nižší věk: < 65 let (56, 57), < 75 let (58), kategorie neuvedena (s narůstajícím věkem horší výsledek) (59–61)
Mužské pohlaví (59), některé další studie tento faktor nepotvrdily (22)
Lepší performance status Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (62), Karnofsky performance status ≥ 80 (58)
Stadium < T3b (63), < T3c (57) a N0 (61)
Bez kostních metastáz (25, 63), bez metastáz do mozku (25, 58, 64), bez jaterních metastáz (64), < 2 metastáza (25, 58), < 3 metastázy (57)
Světlobuněčný karcinom (25) (některé další studie tento faktor nepotvrdily) (58)
Prognostické skupiny: MSKCC (62, 65) a IMDC (25) s dobrou a střední prognózou
Předpokládané OS > 12 měsíců (25)

V menší ($n = 48$) institucionální studii Ohno et al. identifikovali ECOG ≥ 1 a NLR ≥ 4 jako prediktory kratšího OS (28). Podobně You et al. identifikoval při hodnocení 96 CN čtyři nepříznivé předoperační faktory (Karnofsky < 80, nízký hemoglobin, neutrofilie a klinické stadium N2) ve vztahu k OS (51). Fukuda et al. hodnotili vztah Glasgow Prognostic score (GPS) ve vztahu k provedené CN. Toto skóre dělí pacienty dle hodnot CRP a albuminu do tří skupin: GPS 0: CRP $\leq 10,0$ mg/l a albumin ≥ 35 g/l, GPS 1: CRP > 10 mg/l nebo albumin < 35 g/l a GPS 2: CRP > 10 mg/l a albumin < 35 ml/l. Medián OS byl v těchto skupinách 52,4, 19,1 a 8,9 měsíců ($p < 0,0001$) (52). Další prediktivní model vypracovala skupina kolem Registry for Metastatic RCC (REMARCC) na základě retrospektivní analýzy 519 pacientů operovaných v letech 2005–2019. Tento model identifikoval obezitu jako prediktor nižší OM, HR 0,56, $p = 0,007$. Naopak se zvýšenou OM byly spojeny kostní (HR 1,49, $p = 0,01$), jaterní (HR 1,71, $p = 0,002$) a plicní (HR 1,6, $p < 0,001$) metastázy. Dalším faktorem spojeným s vyšší OM je horší celkový stav, performance status < 80 % (HR 1,5, $p = 0,026$) (53). Zatím žádný z hodnocených faktorů nebo modelů není univerzálně využíván, přitom je správná selekce pacientů, kteří mohou profitovat z CN velmi důležitá. Kutikov et al. např. zjistili, že až 30 % pacientů nemohlo podstoupit systémovou léčbu po předchozí CN díky progresi onemocnění nebo úmrtí (54). Provedení primární CN tedy může pro některé pacienty představovat riziko. Prognostické modely shrnuje tabulka 4. Určité kategorie pacientů profitujících z CN identifikovaly také retrospektivní

studie hodnotící efekt CN v době TT, jejich výčet shrnuje tabulka 5.

CN u tumorů s nesvětlobuněčnou histologií

Nesvětlobuněčné mRCC mají horší prognózu než světlobuněčné mRCC (66). Podobně jako u světlobuněčného mRCC však CN prokázala zlepšení přežití (67). Ve studii Graham et al. bylo zjištěno delší OS 16,3 měsíce vs. 8,6 měsíců u pacientů bez provedené CN u papilárního mRCC ($p < 0,0001$) (68). Roli CN u sarkomatoidní dediferenciace mRCC zkoumal Adashek et al. Medián OS byl 8 měsíců ve skupině se sarkomatoidní dediferenciací a 30 měsíců bez sarkomatoidní složky (HR 2,88, $p < 0,0001$) (69). Tyto výsledky nepodporují indikování CN u mRCC se sarkomatoidní dediferenciací, přičemž je známo, že se jedná o agresivní nádory a pacienti mají obecně špatnou prognózu.

CHIRURGICKÉ ASPEKTY CN

Morbidita

CN je spojena s nezanedbatelnou perioperační morbiditou a mortalitou. Perioperační (90 dní) mortalita je udávána v rozmezí 0 % (70)–10,4 % (71). Významně vyšší pravděpodobnost perioperační mortality byla u starších pacientů (≥ 71 let), u pacientů s více komorbiditami (Charlson Comorbidity index, CCI ≥ 2) a u pacientů s tzv. „frailty“ (72). Celková míra komplikací je udávána v rozmezí 11,5 % (73)–54,5 % (74). Opět byla zjištěna vyšší míra komplikací ve skupině

≥ 71 let, CCI ≥ 2 a tzv. „frail“ pacientů (72). Závažné komplikace (Clavien ≥ 3) se vyskytovaly v rozmezí 3 % (75) – 36,4 % (74). Mezi nejčastěji udávané komplikace patří krvácení vyžadující krevní transfuze (30,8 %), infekční komplikace (9,8 %), venózní trombembolie (2,7 %) a kardiální komplikace (1,7 %) (76). Gershman et al. identifikovali při vyhodnocení souboru 294 CN jaterní metastázy, nutnost podat peroperačně krevní transfuze a stadium pN1 jako faktory spojené s vyšší perioperační morbiditou (77). Tanaka et al. identifikovali klinické T stadium jako prediktor perioperačních komplikací (28). Pignot et al. popisovali obtížnou preparaci u pacientů léčených ICI (v 82 % případů) díky zánětlivé reakci tkání a adhezím (78), což ale např. Singla et al. ve svém souboru nepotvrdili (79). Vysoká míra komplikací CN v porovnání s nefrektomií u nemetastatického onemocnění (Clavien ≥ 3 u 7,3 vs. 3,2 %, $p < 0,0001$) potvrzuje nutnost správné selekce pacientů k CN (76).

Parciální nefrektomie

Parciální nefrektomie (PN) je u mRCC využívána jen zřídka, zejména v případech bilaterálních tumorů nebo u pacientů se solitární ledvinou. Data ze SEER database a National Cancer Database (NCDB) ukazují míru PN 4,2 % a 3,8 % (80,81). PN nevykazovala horší onkologické výsledky v porovnání s radikální nefrektomií (RN) ve čtyřech studiích (80, 82–84) a byla naopak spojena s lepšími výsledky ve třech publikovaných souborech (80, 85, 86). Míra časných (30 dní) komplikací u PN u solitárních ledvin byla vyšší ve srovnání s RN (33 % vs. 10 %, $p = 0,009$) (84). Naopak Mazzone et al. při hodnocení 217 PN

a 5 171 RN nenašli významný rozdíl v míře komplikací (80).

Minimálně invazivní přístup

Minimálně invazivní CN je běžně užívanou metodou, kdy např. ve studii CARMENA 40 % pacientů podstoupilo laparoskopickou CN (LCN) (18). V práci Zlatev et al., která hodnotila 24 145 CN provedených ve Spojených státech amerických v letech 2003–2015, ukázala trend ve snižování míry otevřené CN (OCN) ze 76,7 % na 66,4 %, LCN z 22,3 % na 11,4 % a naopak nárůst roboticky asistované CN (RaCN) z 0,6 % na 22,1 % (87). LCN v porovnání s OCN prokázala lepší peroperační výsledky (nižší krevní ztráty a kratší dobu rekonvalescence) a non-inferiorní onkologické výsledky v několika menších studiích (88–91). LCN také nebyla spojena s větší morbiditou v případě odložené CN (92). Několik studií prokázalo menší míru perioperačních komplikací u LCN vs. OCN (71, 73, 76) a RaCN vs. OCN (87). Podobné výsledky představili Gershman et al., kteří také prokázali kratší čas od operace do zahájení systémové léčby (HR 3,38, $p = 0,003$) (77). Zatímco v analýze databáze British Association of Urologic Surgeons (BAUS) byla míra konverzí z LRP na ORP 14 % (93), ve studii Bragayrac et al. byla míra konverzí jen 3,3 % (94). Onkologické výsledky minimálně invazivní CN hodnotili Zhao et al., kdy při porovnání 48 LCN a 48 OCN zjistili delší OS u LCN (23,9 vs. 10,8 měsíců, $p < 0,01$) (95).

Přítomnost nádorového trombu

Dalším studovaným faktorem je přítomnost nádorového trombu. Abel et al. prokázali, že přítom-

Tab. 6. Doporučené postupy dle EAU, NCCN a ESMO

Tab. 6. The EAU, NCCN, and ESMO guidelines

Guidelines	CN doporučena	CN nedoporučena
EAU	Primární CN: IMDC dobrá prognóza a dobrý celkový stav Odložená: IMDC střední prognóza s dobrou odpovědí a minimálním reziduálním tumorem Oligometastatický mRCC, u kterého lze odstranit všechny metastázy	IMDC špatná prognóza
NCCN	ECOG < 2 Symptomatictí pacienti Bez metastáz do mozku	Všichni ostatní
ESMO	Dobrá celková prognóza Dobrá prognostická skupina Symptomatictí pacienti	Asymptomatictí ve střední prognostické skupině Špatná prognostická skupina

nost nádorového trombu sahajícího do vena cava inferior (IVC) nad bránici je spojen s horším OS v porovnání s trombem pouze v renální žíle (9,2 vs. 21,7 měsíců, $p = 0,0165$). Nezávislémi prediktory OS byly také zvýšená LDH ($p = 0,003$), přítomnost systémových symptomů mRCC ($p = 0,003$) a sarkomatoidní dediferenciace ($p = 0,005$) (96). Rozsah nádorového trombu naopak nebyl shledán prediktorem OS ve studii Miyake et al. (97). Kwon et al. publikovali výsledky 45 pacientů léčených pro mRCC s nádorovým trombem, kteří byli léčeni CN + systémová léčba ($n = 28$) vs. pouze systémová léčba ($n = 17$). Medián OS byl v těchto skupinách 17,3 a 19,7 měsíců ($p = 0,0353$). CN tedy nevedla ke zlepšení OS u mRCC s nádorovým trombem. V multivariantní analýze byly identifikovány pouze Karnofského performance status a nesvětlobuněčná histologie jako prediktory OS (98). Naopak Qi et al. v podobně velkém souboru zjistili medián OS u pacientů léčených CN + systémová léčba 22 měsíců, pouze systémová léčba 12 měsíců a pouze CN 6 měsíců ($p < 0,001$).

Lymfadenopatie

Přítomnost lymfadenopatie u mRCC je spojena s agresivní biologii nádoru a představuje prognostický faktor horšího PFS a CSS (99, 100). Kroeger et al. potvrdili, že pacienti s uzlinovými metastázami (LNM) mají horší CSS ($p < 0,001$) i OS ($p < 0,001$) v porovnání s pacienty bez LNM. Nicméně pouze subdiafragmatické LNM jsou prediktorem kratšího OS ($p < 0,001$) (99). Provedená lymfadenektomie (LND) však ve studii Gershman et al. nevedla k lepšímu onkologickému výsledku, a to ani u skupiny s rozšířenou LND (≥ 13 odstraněných uzlin) (100). Podobně systematické review neodhalilo přínos provedení LND při CN u pacientů s mRCC (101). Jediným přínosem by mohl být její prognostický význam, jak demonstrovaly dvě studie (102, 103).

LITERATURA

1. Incidence a mortalita C64 – ZN ledviny mimo páničku. [online]. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. ÚZIS. [vid 6. 1. 2022]. Dostupné z: <https://www.svod.cz>.

DOPORUČENÍ GUIDELINES

Doporučené postupy odborných společností se ve svých závěrech liší, což odráží nejednoznačnost dosud publikovaných výsledků (tabulka 6). EAU Guidelines výrazně změnily svůj postoj v roce 2018 díky výsledkům studie CARMENA a SURTIME (104). V současné době EAU Guidelines nedoporučují provádět CN u pacientů se špatnou prognózou dle IMDC. Pacienti se střední prognózou a asymptomatickým průběhem onemocnění by měli podstoupit nejprve systémovou léčbu a odloženou CN by měli podstoupit při dobré odpovědi na systémovou léčbu a pokud vykazují minimální reziduální tumorózní masu. Pacienti s dobrou prognózou dle IMDC a v dobrém celkovém stavu, tedy kandidáti sledování, by měli podstoupit primární CN. Stejně tak oligometastatičtí pacienti, u kterých je možné kompletní odstranění metastáz (23). Guidelines National Comprehensive Cancer Network (NCCN) doporučují provést CN u pacientů v dobrém celkovém stavu (ECOG < 2), symptomatických a bez mozkových metastáz (105). Podobně dle guidelines European Society for Medical Oncology (ESMO) je CN doporučena u pacientů v dobrém celkovém stavu, symptomatických s dobrou prognózou (106). Současné guidelines zatím nereflektují změnu v systémové terapii a neposuzují roli CN v době ICI.

ZÁVĚRY

Cytoredukční nefrektomie potvrdila svoji roli v multimodálním přístupu k léčbě metastatického karcinomu ledviny. Selektace správného pacienta k CN je ovšem klíčová tak, aby se zabránilo zbytečným komplikacím a oddálení systémové léčby. Některé skupiny pacientů s agresivním či pokročilým onemocněním, stejně jako pacienti ve špatném celkovém stavu z CN neprofitují.

2. Soares A, Maia MC, Vidigal F, Marques Monteiro FS. Cyto-reductive Nephrectomy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: How to Apply New Evidence in Clinical Practice. *Oncology*. 2020; 98(1): 1–9. doi:10.1159/000502778.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M (eds). SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975–2018. [online]. Bethesda, MD [vid. 6. 1. 2022]. Dostupné z: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/.
4. Middleton RG. Surgery for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Urol*. 1967; 97(6): 973–977. doi:10.1016/S0022-5347(17)63157-4.
5. Šámal V, Richter I, Paldus V, Jirásek T, Mečl J. Radiologická regrese metastatického renálního karcinomu po biologické léčbě sunitinibem - kazuistika a přehled literatury. *Ces Urol*. 2019; 23(4): 341–346.
6. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and Prognostic Stratification of 670 Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999; 17(8): 2530–2530. doi:10.1200/JCO.1999. 17. 8.2530
7. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study. *J Clin Oncol*. 2009; 27(34): 5794–5799. doi:10.1200/JCO.2008. 21. 4809.
8. Sobotka R, Tomáš H, Zemanová M. Zásadní význam chirurgické léčby u karcinomu ledvin, možnosti biologické léčby. *Čas Lék čes*. 2011; 150: 156–160.
9. Finke JH, Rayman PA, Ko JS, Bradley JM, Gendler SJ, Cohen PA. Modification of the Tumor Microenvironment as a Novel Target of Renal Cell Carcinoma Therapeutics. *Cancer J*. 2013; 19(4): 353–364. doi:10.1097/PPO.0b013e31829da0ae.
10. Lahn M, Fisch P, Koumlihlér G, et al. Pro-Inflammatory and T Cell Inhibitory Cytokines Are Secreted at High Levels in Tumor Cell Cultures of Human Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 1999; 35(1): 70–80. doi:10.1159/000019821.
11. Bellardita L, Rancati T, Alvisi MF, et al. Predictors of health-related quality of life and adjustment to prostate cancer during active surveillance. *Eur Urol*. 2013; 64(1): 30–36. doi:10.1016/j.eururo.2013. 01. 009.
12. Gatenby RA, Gawlinski ET, Tangen CM, Flanigan RC, Crawford ED. The possible role of postoperative azotemia in enhanced survival of patients with metastatic renal cancer after cyto-reductive nephrectomy. *Cancer Res*. 2002; 62(18): 5218–5222.
13. de Riese W, Goldenberg K, Allhoff E, et al. Metastatic renal cell carcinoma (RCC): Spontaneous regression, long-term survival and late recurrence. *Int Urol Nephrol*. 1991; 23(1): 13–25. doi:10.1007/BF02549723.
14. Študentová H. Algoritmus léčby metastatického renálního karcinomu ledviny. *Urol. praxi*. 2011; 12(3): 152–157.
15. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy Followed by Interferon Alfa-2 b Compared with Interferon Alfa-2 b Alone for Metastatic Renal-Cell Cancer. *N Engl J Med*. 2001; 345(23): 1655–1659. doi:10.1056/NEJMoa003013.
16. Mickisch G, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet*. 2001; 358(9286): 966–970. doi:10.1016/S0140-6736(01)06103-7.
17. Larcher A, Wallis CJD, Bex A, et al. Individualised Indications for Cyto-reductive Nephrectomy: Which Criteria Define the Optimal Candidates? *Eur Urol Oncol*. 2019; 2(4): 365–378. doi:10.1016/j.euo.2019. 04. 007.
18. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018; 379(5): 417–427. doi:10.1056/NEJMoa1803675.
19. Bex A, Mulders P, Jewett M, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cyto-reductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib. *JAMA Oncol*. 2019; 5(2): 164. doi:10.1001/jamaoncol.2018.5543.

20. Singla N, Hutchinson RC, Ghandour RA, et al. Improved survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the contemporary immunotherapy era: An analysis of the National Cancer Database. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2020; 38(6): 604.e9–604.e17. doi:10.1016/j.urolonc.2020. 02. 029.
21. Bakouny Z, Xie W, Dudani S, et al. Cytoreductive nephrectomy (CN) for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with immune checkpoint inhibitors (ICI) or targeted therapy (TT): A propensity score-based analysis. *J Clin Oncol.* 2020; 38(6_suppl): 608–608. doi:10.1200/JCO.2020. 38. 6_suppl.608.
22. Poprach A, Holanek M, Chloupkova R, et al. Cytoreductive Nephrectomy and Overall Survival of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Targeted Therapy–Data from the National Renis Registry. *Cancers (Basel).* 2020; 12(10): 2911. doi:10.3390/cancers12102911.
23. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol.* 2019; 75(5): 799–810. doi:10.1016/j.eururo.2019. 02. 011.
24. Mejean A, Thezenas S, Chevreau C, et al. Cytoreductive nephrectomy (CN) in metastatic renal cancer (mRCC): Update on Carmena trial with focus on intermediate IMDC-risk population. *J Clin Oncol.* 2019; 37(15_suppl): 4508–4508. doi:10.1200/JCO.2019. 37. 15_suppl.4508.
25. Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastases from Renal Cell Carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol.* 2014; 66(4): 704–710. doi:10.1016/j.eururo.2014. 05. 034.
26. Silagy AW, Kotecha RR, Weng S, et al. Evolving biological associations of upfront cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2021; 127(21): 3946–3956. doi:10.1002/cncr.33790
27. Shuch B, La Rochelle JC, Wu J, et al. Performance status and cytoreductive nephrectomy. *Cancer.* 2008; 113(6): 1324–1331. doi:10.1002/cncr.23708.
28. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, et al. Clinical variables for predicting metastatic renal cell carcinoma patients who might not benefit from cytoreductive nephrectomy: neutrophil-to-lymphocyte ratio and performance status. *Int J Clin Oncol.* 2014; 19(1): 139–145. doi:10.1007/s10147-012-0514-5.
29. Pierorazio PM, McKiernan JM, McCann TR, Mohile S, Petrylak D, Benson MC. Outcome after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma is predicted by fractional percentage of tumour volume removed. *BJU Int.* 2007; 100(4): 755–759. doi:10.1111/j.1464-410X.2007.07108.x.
30. Capitanio U, Abdollah F, Matloob R, et al. Effect of number and location of distant metastases on renal cell carcinoma mortality in candidates for cytoreductive nephrectomy: Implications for multimodal therapy. *Int J Urol.* 2013; 20(6): 572–579. doi:10.1111/iju.12004.
31. Yoon H-J, Paeng JC, Kwak C, et al. Prognostic implication of extrarenal metabolic tumor burden in advanced renal cell carcinoma treated with targeted therapy after nephrectomy. *Ann Nucl Med.* 2013; 27(8): 748–755. doi:10.1007/s12149-013-0742-4.
32. de Bruijn RE, Nijkamp J, Noe A, et al. Baseline tumor volume in assessing prognosis of patients with intermediate-risk synchronous metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2016; 34(6): 258.e7–258.e13. doi:10.1016/j.urolonc.2015. 12. 007.
33. Blute ML, Ziemlewicz TJ, Lang JM, et al. Metastatic Tumor Burden Does Not Predict Overall Survival Following Cytoreductive Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma: a Novel 3-Dimensional Volumetric Analysis. *Urology.* 2017; 100: 139–144. doi:10.1016/j.urology.2016. 09. 016.
34. Guo B, Liu S, Wang M, Hou H, Liu M. The role of cytoreductive nephrectomy in renal cell carcinoma patients with liver metastasis. *Bosn J Basic Med Sci.* July 2020. doi:10.17305/bjbms.2020.4896.
35. Massari F, Di Nunno V, Guida A, et al. Addition of Primary Metastatic Site on Bone, Brain, and Liver to IMDC Criteria in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Validation Study. *Clin Genitourin Cancer.* 2021; 19(1): 32–40. doi:10.1016/j.clgc.2020. 06. 003.

36. Sharma P, Zargar-Shoshtari K, Caracciolo JT, et al. Sarcopenia as a predictor of overall survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2015; 33(8): 339.e17–339.e23. doi:10.1016/j.urolonc.2015. 01. 011.
37. Psutka SP. Personalizing preoperative risk stratification and refining patient selection for cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2020; 126(17): 3912–3915. doi:10.1002/cncr.32993.
38. Ito H, Shioi K, Murakami T, et al. C-reactive protein in patients with advanced metastatic renal cell carcinoma: Usefulness in identifying patients most likely to benefit from initial nephrectomy. *BMC Cancer*. 2012; 12(1): 337. doi:10.1186/1471-2407-12-337.
39. Sakai I, Miyake H, Hinata N, Fujisawa M. Improved survival in patients with metastatic renal cell carcinoma undergoing cytoreductive nephrectomy in the era of targeted therapy. *Int J Clin Oncol*. 2014; 19(4): 674–678. doi:10.1007/s10147-013-0612-z.
40. Baum YS, Patil D, Huang JH, et al. Elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio may be associated with decreased overall survival in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma undergoing cytoreductive nephrectomy. *Asian J Urol*. 2016; 3(1): 20–25. doi:10.1016/j.ajur.2015. 09. 004.
41. Peyton CC, Abel EJ, Chipollini J, et al. The Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients Undergoing Cytoreductive Nephrectomy with Thrombectomy. *Eur Urol Focus*. 2020; 6(1): 104–111. doi:10.1016/j.euf.2018. 08. 023.
42. Day D, Kanjanapan Y, Kwan E, et al. Benefit from cytoreductive nephrectomy and the prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Intern Med J*. 2016; 46(11): 1291–1297. doi:10.1111/imj.13202.
43. Gu L, Ma X, Xie Y, et al. Pretreatment Lymphocyte to Monocyte Ratio is an Independent Prognostic Factor in Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2017; 15(3): e369–e377. doi:10.1016/j.clgc.2016. 12. 001.
44. Margulis V, Shariat SF, Rapoport Y, et al. Development of Accurate Models for Individualized Prediction of Survival After Cytoreductive Nephrectomy for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2013; 63(5): 947–952. doi:10.1016/j.eururo.2012. 11. 040.
45. Corcoran AT, Kaffenberger SD, Clark PE, et al. Hypoalbuminaemia is associated with mortality in patients undergoing cytoreductive nephrectomy. *BJU Int*. 2015; 116(3): 351–357. doi:10.1111/bju.12897.
46. Lee H, Kim YJ, Hwang EC, et al. Preoperative cholesterol level as a new independent predictive factor of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with cyto-reductive nephrectomy. *BMC Cancer*. 2017; 17(1): 364. doi:10.1186/s12885-017-3322-5.
47. Ishihara H, Kondo T, Yoshida K, et al. Evaluation of Preoperative Aspartate Transaminase/Alanine Transaminase Ratio as an Independent Predictive Biomarker in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Undergoing Cytoreductive Nephrectomy: A Propensity Score Matching Study. *Clin Genitourin Cancer*. 2017; 15(5): 598–604. doi:10.1016/j.clgc.2017. 04. 011.
48. Laukhtina E, Pradere B, D'Andrea D, et al. Association of preoperative serum De Ritis ratio with oncological outcomes in patients treated with cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2020; 38(12): 936.e7–936.e14. doi:10.1016/j.urolonc.2020. 08. 013.
49. Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might Men Diagnosed with Metastatic Prostate Cancer Benefit from Definitive Treatment of the Primary Tumor? A SEER-Based Study. *Eur Urol*. 2014; 65(6): 1058–1066. doi:10.1016/j.eururo.2013. 11. 012.
50. McIntosh AG, Umbreit EC, Holland LC, et al. Optimizing patient selection for cytoreductive nephrectomy based on outcomes in the contemporary era of systemic therapy. *Cancer*. 2020; 126(17): 3950–3960. doi:10.1002/cncr.32991.

51. You D, Jeong IG, Song C, et al. Analysis of pre-operative variables for identifying patients who might benefit from upfront cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the targeted therapy era. *Jpn J Clin Oncol*. 2015; 45(1): 96–102. doi:10.1093/jjco/hyu171.
52. Fukuda H, Takagi T, Kondo T, et al. Prognostic value of the Glasgow Prognostic Score for patients with metastatic renal cell carcinoma treated by cytoreductive nephrectomy. *Int J Clin Oncol*. 2018; 23(3): 539–546. doi:10.1007/s10147-017-1221-z.
53. Marchioni M, Kriegmair M, Heck M, et al. Development of a Novel Risk Score to Select the Optimal Candidate for Cytoreductive Nephrectomy Among Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. Results from a Multi-institutional Registry (REMARCC). *Eur Urol Oncol*. 2021; 4(2): 256–263. doi:10.1016/j.euo.2020. 12. 010.
54. Kutikov A, Uzzo RG, Caraway A, et al. Use of systemic therapy and factors affecting survival for patients undergoing cytoreductive nephrectomy. *BJU Int*. 2009; 106(2): 218–223. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.09079.x.
55. Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer*. 2010; 116(14): 3378–3388. doi:10.1002/cncr.25046.
56. Bamias A, Tzannis K, Papatsoris A, et al. Prognostic Significance of Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastases From Renal Cell Carcinoma Treated With First-Line Sunitinib: A European Multiinstitutional Study. *Clin Genitourin Cancer*. 2014; 12(5): 373–383. doi:10.1016/j.clgc.2014. 03. 012.
57. Zhao Z, Wu W, Duan X, Zeng G, Liu Y. The value of cytoreductive nephrectomy on the survival of metastatic renal carcinoma patients based on the number of site-specific metastases. Kimple RJ, ed. *PLoS One*. 2019; 14(4): e0215861. doi:10.1371/journal.pone.0215861.
58. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al. The Impact of Cytoreductive Nephrectomy on Survival of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Vascular Endothelial Growth Factor Targeted Therapy. *J Urol*. 2011; 185(1): 60–66. doi:10.1016/j.juro.2010. 09. 012.
59. Conti SL, Thomas I-C, Hagedorn JC, et al. Utilization of cytoreductive nephrectomy and patient survival in the targeted therapy era. *Int J Cancer*. 2014; 134(9): 2245–2252. doi:10.1002/ijc.28553.
60. Abern MR, Scosyrev E, Tsivian M, et al. Survival of patients undergoing cytoreductive surgery for metastatic renal cell carcinoma in the targeted-therapy era. *Anticancer Res*. 2014; 34(5): 2405–2411. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24778051>.
61. Hanna N, Sun M, Meyer CP, et al. Survival Analyses of Patients With Metastatic Renal Cancer Treated With Targeted Therapy With or Without Cytoreductive Nephrectomy: A National Cancer Data Base Study. *J Clin Oncol*. 2016; 34(27): 3267–3275. doi:10.1200/JCO.2016. 66. 7931.
62. Mathieu R, Pignot G, Ingles A, et al. Nephrectomy improves overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma in cases of favorable MSKCC or ECOG prognostic features. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2015; 33(8): 339.e9–339.e15. doi:10.1016/j.urolonc.2015. 05. 014.
63. de Groot S, Redekop WK, Sleijfer S, et al. Survival in Patients With Primary Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Sunitinib With or Without Previous Cytoreductive Nephrectomy: Results From a Population-based Registry. *Urology*. 2016; 95: 121–127. doi:10.1016/j.urology.2016. 04. 042.
64. Palumbo C, Mistretta FA, Knipper S, et al. Contemporary Cytoreductive Nephrectomy Provides Survival Benefit in Clear-cell Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2020; 18(6): e730–e738. doi:10.1016/j.clgc.2020. 05. 009.
65. Warren M, Venner PM, North S, et al. A population-based study examining the effect of tyrosine kinase inhibitors on survival in metastatic renal cell carcinoma in Alberta and the role of nephrectomy prior to treatment. *Can Urol Assoc J*. 2013; 3(4): 281. doi:10.5489/cuaj.1121.
66. Kroeger N, Xie W, Lee J-L, et al. Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma treated with targeted therapy agents: Characterization of survival outcome and application of the International mRCC Database Consortium criteria. *Cancer*. 2013; 119(16): 2999–3006. doi:10.1002/cncr.28151.

67. Alhalabi O, Karam JA, Tannir NM. Evolving role of cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma of variant histology. *Curr Opin Urol*. 2019; 29(5): 521–525. doi:10.1097/MOU.0000000000000661.
68. Graham J, Wells JC, Donskov F, et al. Cytoreductive Nephrectomy in Metastatic Papillary Renal Cell Carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol Oncol*. 2019; 2(6): 643–648. doi:10.1016/j.euo.2019. 03. 007.
69. Adashek JJ, Zhang Y, Skelton WP, et al. Dissecting Outcomes: Should Cytoreductive Nephrectomy Be Performed for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma With Sarcomatoid Dedifferentiation? *Front Oncol*. 2021; 10. doi:10.3389/fonc.2020.627025.
70. Blick C, Bott S, Muneer A, et al. Laparoscopic Cytoreductive Nephrectomy: A Three-Center Retrospective Analysis. *J Endourol*. 2010; 24(9): 1451–1455. doi:10.1089/end.2009.0458.
71. Chapin BF, Delacroix SE, Culp SH, et al. Safety of Presurgical Targeted Therapy in the Setting of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2011; 60(5): 964–971. doi:10.1016/j.eururo.2011. 05. 032.
72. Palumbo C, Knipper S, Dzyuba-Negrean C, et al. Complication rates, failure to rescue and in-hospital mortality after cytoreductive nephrectomy in the older patients. *J Geriatr Oncol*. 2020; 11(4): 718–723. doi:10.1016/j.jgo.2019. 06. 005.
73. Takagi T, Sugihara T, Yasunaga H, et al. Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: A population-based analysis of perioperative outcomes according to clinical stage. *Int J Urol*. 2014; 21(8): 770–775. doi:10.1111/iju.12446.
74. Stroup SP, Raheem OA, Palazzi KL, et al. Does Timing of Cytoreductive Nephrectomy Impact Patient Survival With Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Tyrosine Kinase Inhibitor Era? A Multi-institutional Study. *Urology*. 2013; 81(4): 805–812. doi:10.1016/j.urology.2012. 10. 054.
75. Powles T, Sarwar N, Stockdale A, et al. Safety and Efficacy of Pazopanib Therapy Prior to Planned Nephrectomy in Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *JAMA Oncol*. 2016; 2(10): 1303. doi:10.1001/jamaoncol.2016.1197.
76. Wallis CJD, Bjarnason G, Byrne J, et al. Morbidity and Mortality of Radical Nephrectomy for Patients With Disseminated Cancer: An Analysis of the National Surgical Quality Improvement Program Database. *Urology*. 2016; 95: 95–102. doi:10.1016/j.urology.2016. 04. 055.
77. Gershman B, Moreira DM, Boorjian SA, et al. Comprehensive Characterization of the Perioperative Morbidity of Cytoreductive Nephrectomy. *Eur Urol*. 2016; 69(1): 84–91. doi:10.1016/j.eururo.2015. 05. 022.
78. Pignot G, Thiery-Vuillemin A, Walz J, et al. Nephrectomy After Complete Response to Immune Checkpoint Inhibitors for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A New Surgical Challenge? *Eur Urol*. 2020; 77(6): 761–763. doi:10.1016/j.eururo.2019. 12. 018.
79. Singla N, Margulis V. Re: Geraldine Pignot, Antoine Thiery-Vuillemin, Jochen Walz, et al. Nephrectomy After Complete Response to Immune Checkpoint Inhibitors for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A New Surgical Challenge? *Eur Urol*. In press. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.201.> *Eur Urol*. 2020; 78(2): e79–e80. doi:10.1016/j.eururo.2020. 04. 025.
80. Mazzone E, Nazzani S, Preisser F, et al. Partial nephrectomy seems to confer a survival benefit relative to radical nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol*. 2018; 56: 118–125. doi:10.1016/j.canep.2018. 08. 006.
81. Lenis AT, Salmasi AH, Donin NM, et al. Trends in usage of cytoreductive partial nephrectomy and effect on overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2018; 36(2): 78.e21–78.e28. doi:10.1016/j.urolonc.2017. 09. 030.
82. Capitanio U, Zini L, Perrotte P, et al. Cytoreductive Partial Nephrectomy Does Not Undermine Cancer Control in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Population-Based Study. *Urology*. 2008; 72(5): 1090–1095. doi:10.1016/j.urology.2008. 06. 059.

83. **Hutterer GC, Patard J-J, Colombel M, et al.** Cyto-reductive nephron-sparing surgery does not appear to undermine disease-specific survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2007; 110(11): 2428–2433. doi:10.1002/cncr.23054.
84. **Krambeck AE, Leibovich BC, Lohse CM, et al.** The Role of Nephron Sparing Surgery for Metastatic (pM1) Renal Cell Carcinoma. *J Urol*. 2006; 176(5): 1990–1995. doi:10.1016/j.juro.2006. 07. 015.
85. **Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED.** Cyto-reductive Nephrectomy in Patients With Metastatic Renal Cancer: A Combined Analysis. *J Urol*. 2004; 171(3): 1071–1076. doi:10.1097/01.ju.0000110610.61545.ae.
86. **Chen J, He Q, Liu W, Li Y, Zhuang W.** The Effect of Cyto-reductive Partial Nephrectomy in Elderly Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Interv Aging*. 2020; Volume 15: 431–439. doi:10.2147/CIA.S243902.
87. **Zlatev DV, Ozambela M, Salari K, et al.** Trends and morbidity for minimally invasive versus open cyto-reductive nephrectomy in the management of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2018; 36(6_suppl): 632–632. doi:10.1200/JCO.2018. 36. 6_suppl.632.
88. **Rabets JC, Kaouk J, Fergany A, et al.** Laparoscopic versus open cyto-reductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Urology*. 2004; 64(5): 930–934. doi:10.1016/j.urology.2004. 06. 052.
89. **Eisenberg MS, Meng MV, Master VA, et al.** Laparoscopic versus Open Cyto-reductive Nephrectomy in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *J Endourol*. 2006; 20(7): 504–508. doi:10.1089/end.2006. 20. 504.
90. **Ganeshappa A, Sundaram C, Lerner MA, Gardner TA.** Role of the Laparoscopic Approach to Cyto-reductive Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma: Does Size Matter? *J Endourol*. 2010; 24(8): 1289–1292. doi:10.1089/end.2009.0401.
91. **Matin SF, Madsen LT, Wood CG.** Laparoscopic cyto-reductive nephrectomy: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *Urology*. 2006; 68(3): 528–532. doi:10.1016/j.urology.2006. 03. 076.
92. **Margulis V, Matin SF, Tannir N, et al.** Surgical Morbidity Associated With Administration of Targeted Molecular Therapies Before Cyto-reductive Nephrectomy or Resection of Locally Recurrent Renal Cell Carcinoma. *J Urol*. 2008; 180(1): 94–98. doi:10.1016/j.juro.2008. 03. 047.
93. **Jackson BL, Fowler S, Williams ST.** Perioperative outcomes of cyto-reductive nephrectomy in the UK in 2012. *BJU Int*. 2015; 116(6): 905–910. doi:10.1111/bju.12890.
94. **Nunez Bragayrac L, Hoffmeyer J, Abbotoy D, et al.** Minimally invasive cyto-reductive nephrectomy: a multi-institutional experience. *World J Urol*. 2016; 34(12): 1651–1656. doi:10.1007/s00345-016-1827-1.
95. **Zhao K, Kim E, Vetter J, et al.** Laparoscopic cyto-reductive nephrectomy is associated with significantly improved survival compared with open cyto-reductive nephrectomy or targeted therapy alone. *Mol Clin Oncol*. 2020; 13(6): 1–1. doi:10.3892/mco.2020.2141.
96. **Abel EJ, Spiess PE, Margulis V, et al.** Cyto-reductive Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma with Venous Tumor Thrombus. *J Urol*. 2017; 198(2): 281–288. doi:10.1016/j.juro.2017. 03. 011.
97. **Miyake H, Sugiyama T, Aki R, et al.** Oncological outcomes after cyto-reductive nephrectomy for patients with metastatic renal cell carcinoma with inferior vena caval tumor thrombus. *Int J Clin Oncol*. 2018; 23(3): 553–558. doi:10.1007/s10147-017-1232-9.
98. **Kwon T, Lee J-L, You D, et al.** Impact of surgery on the prognosis of metastatic renal cell carcinoma with IVC thrombus received TKI therapy. *J Surg Oncol*. 2014; 110(2): 145–150. doi:10.1002/jso.23612.
99. **Kroeger N, Pantuck AJ, Wells JC, et al.** Characterizing the Impact of Lymph Node Metastases on the Survival Outcome for Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients Treated with Targeted Therapies. *Eur Urol*. 2015; 68(3): 506–515. doi:10.1016/j.eururo.2014. 11. 054.
100. **Gershman B, Thompson RH, Moreira DM, et al.** Lymph Node Dissection is Not Associated with Improved Survival among Patients Undergoing Cyto-reductive Nephrectomy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Propensity Score Based Analysis. *J Urol*. 2017; 197(3 Part 1): 574–579. doi:10.1016/j.juro.2016. 09. 074.

101. **Bhindi B, Wallis CJD, Boorjian SA, et al.** The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2018; 121(5): 684–698. doi:10.1111/bju.14127.
102. **Lughezzani G, Capitanio U, Jeldres C, et al.** Prognostic significance of lymph node invasion in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2009; 115(24): 5680–5687. doi:10.1002/cncr.24682.
103. **Trinh Q-D, Sukumar S, Schmitges J, et al.** Effect of Nodal Metastases on Cancer-specific Mortality After Cyto-reductive Nephrectomy. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20(6): 2096–2102. doi:10.1245/s10434-012-2806-4.
104. **Bex A, Albiges L, Ljungberg B, et al.** Updated European Association of Urology Guidelines for Cyto-reductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2018; 74(6): 805–809. doi:10.1016/j.eururo.2018. 08. 008.
105. **Motzer RJ, Jonasch E, Boyle S, et al.** NCCN Guidelines Insights: Kidney Cancer, Version 1.2021. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2020; 18(9): 1160–1170. doi:10.6004/jnccn.2020.0043.
106. **Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al.** Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019; 30(5): 706–720. doi:10.1093/annonc/mdz056.