

I. Kawaciuk, L. Hyršl, P. Dušek, L. Jarolím,
M. Schmidt, V. Kaliská, M. Chocholatý,
M. Urbanová

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

DÉLKA ANAMNÉZY A SYMPTOMATOLOGIE V PROGNÓZE KARCINOMU LEDVINY

KLÍČOVÁ SLOVA

Karcinom ledviny
Prognóza
Anamnéza
Symptomatologie

KEY WORDS

Renal cell carcinoma
Prognosis
Natural history
Symptomatology

SOUHRN

V souboru 316 nemocných operovaných pro karcinom ledviny bylo celkové pětileté přežití nemocných bez nádorové symptomatologie 83,1 %, s anamnézou do 1 měsíce 61,7 %, při anamnéze 1–6 měsíců 47,6 % a s anamnézou nad 6 měsíců 61,1 %. Rozdíly mezi skupinami byly signifikantní ($p < 0,01$). Významně lepší přežití měli nemocní s asymptomatickými nádory a významně horší nemocní s anamnézou 1–6 měsíců. U asymptomatických nemocných bylo signifikantně nižší procento nádorů vyššího stadia, při anamnéze 1–6 měsíců bylo signifikantně vyšší procento nádorů vyššího stadia oproti ostatním skupinám nemocných. V souboru nemocných s odstraněným nádorem ($n = 302$) grading malignity významně koreloval s délkou anamnézy ($p = 0,03$). Výskyt špatně diferencovaných nádorů vyššího gradingu malignity byl signifikantně nejvyšší opět ve skupině nemocných s anamnézou 1–6 měsíců.

Známkou signifikantně horší prognózy byla vysoká sedimentace erytrocytů ($p = 0,04$), anémie ($p = 0,01$) a zejména celkové toxické projevy nádoru ($p < 0,01$). Prognóza nemocných s bolestí ($p = 0,80$) a horečkou ($p = 0,83$) se od přežití nemocných s hematurií prakticky nelišila a s hmatným nádorem ($p = 0,13$), při klasické nádorové trias ($p = 0,09$) a hepatopatii ($p = 0,38$) byla jenom nevýznamně horší. Nevýznamně lepší prognózu měli naopak nemocní s erytrocytózou ($p = 0,82$) a nemocní s hypertenzí v souvislosti s nádorem ($p = 0,12$). Signifikantně špatné bylo zejména přežití nemocných s metastázou jako prvním projevem onemocnění ($p < 0,01$).

SUMMARY

CASE HISTORY DURATION AND SYMPTOMATOLOGY IN PROGNOSIS OF RENAL CARCINOMA

In the group of 316 patients operated for renal cell carcinoma at our department was overall five-year survival in asymptomatic patients, patients with symptomatology up to 1 month, 1–6 months and over 6 months 83,1%, 61,7%, 47,6% and 61,1%, respectively. Differences among groups were significant ($p < 0,01$). Survival in patients with asymptomatic tumors was significantly better and in patients with symptomatology 1–6 months significantly worse. Asymptomatic patients had significantly lower rate and patients with symptomatology 1–6 months significantly higher rate of higher stage tumors on the contrary to other groups of patients. In the group of patients after tumor removal ($n = 302$) was significant correlation between tumor grade and natural history of tumors ($p = 0,03$). Incidence of higher grade tumors was the highest in patients with symptomatology 1–6 months.

High erythrocytes sedimentation rate ($p = 0,04$), anemia ($p = 0,01$) and especially systemic toxic tumor symptoms ($p < 0,01$) were markers of significantly worse prognosis. Prognosis of patients with pain ($p = 0,80$) and fever ($p = 0,83$) was not different from survival of patients with hematuria. Prognosis with palpable mass ($p = 0,13$), classic tumor trias ($p = 0,09$) and hepatopathy ($p = 0,38$) was only insignificantly worse. On the contrary, patients with erythrocytosis ($p = 0,82$) and with hypertension in connection with tumor ($p = 0,12$) had only insignificant better survival. Survival was significantly poor, especially in patients with metastatic tumor manifestation ($p < 0,01$).

ÚVOD

Většina karcinomů ledviny zůstává pro retroperitoneální polohu ledvin dlouho asymptomatická. První příznaky karcinomu bývají velmi mnohotvárné a necharakteristické. Často jsou intermitentní, v časném stadiu nevýrazné a léčení se proto mnohdy oddaluje. Délka anamnézy bývá velmi rozličná od náhodně zjištěných zcela asymptomatických incidentálních karcinomů přes nádory zjištěné při prvním záchvatu kolikové bolesti z průchodu koagula horními vývodními močovými cestami, nádory s několika týdny trvající intermitentní hematurií až po nádory s řadu měsíců trvajícími polymorfními obtížemi. Kantor uváděl, že v průměru nemocní čekají až 1 rok po prvních známkách bolesti a téměř 2 roky po první hematurii, než přijdou k lékařskému vyšetření [1]. Vliv délky anamnézy na pětileté přežití je diskutabilním faktorem, i když by se dalo očekávat, že nemocní s nejdelší anamnézou obtíží by měli mít nejhorší prognózu. V současných souborech přibývá asymptomatických nádorů, díky častějšímu záchytu lokalizovaných incidentálních karcinomů, který je dán rozšířením počítačových zobrazovacích metod, především ultrasonografie a computerové tomografie, a nesystematickému screeningu u nemocných s nespecifickými obtížemi. Mezi symptomatickými nemocnými se četnost jednotlivých příznaků významně nemění.

MATERIÁL A METODIKA

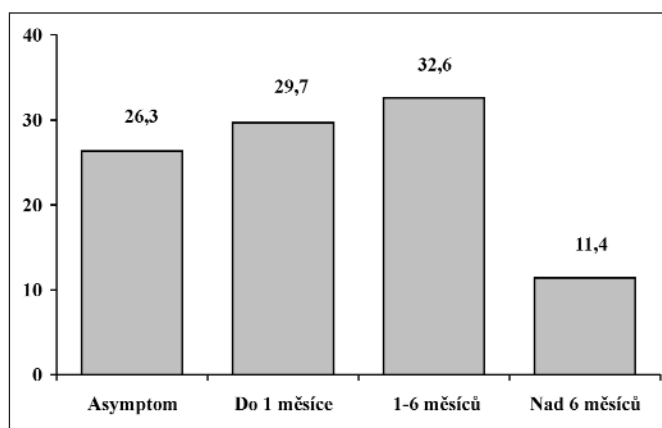
Na Urologické klinice 2. LF UK a FN Motol v Praze bylo v letech 1982–1998 operováno pro karcinom ledviny 316 nemocných. Vzdálené metastázy v době operace mělo 13,3 % (42/316) nemocných. Inoperabilní nález byl zjištěn jenom u 4,4 % nemocných (14/316). Kritériem přežití bylo celkové nekorigované přežití. Vliv délky anamnézy a jednotlivých symptomů na přežití nemocných s karcinomem ledviny byl vyhodnocen retrospektivně pomocí log rank testu.

VÝSLEDKY

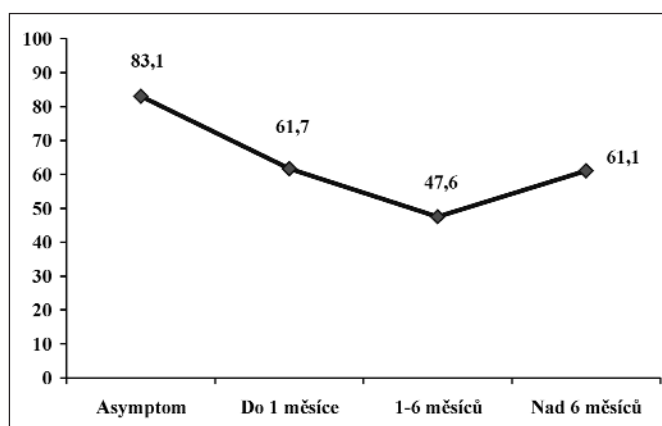
Délka anamnézy

V celém souboru ($n = 316$) bylo 26,3 % (83/316) asymptomatických nemocných, s anamnézou do 1 měsíce 29,7 % (94/316), s anamnézou 1–6 měsíců 32,6 % (103/316) a anamnézu delší jak 6 měsíců mělo 11,4 % (36/316) nemocných (obr. 1). Pětileté přežití nemocných bez nádorové symptomatologie bylo 83,1 % (69/83), s anamnézou do 1 měsíce 61,7 % (58/94), při anamnéze 1–6 měsíců 47,6 % (49/103) a s anamnézou delší jak 6 měsíců 61,1 % (22/36). Rozdíly mezi skupinami byly signifikantní ($p < 0,01$). Významně lepší přežití měli nemocní s asymptomatickými nádory a významně horší nemocní s anamnézou 1–6 měsíců (obr. 2). Logické je zhoršení přežití s anamnézou 1–6 měsíců proti nemocným s anamnézou do 1 měsíce. Obtížnější je vysvětlení obdobně vysokého přežití jako u nemocných s anamnézou do 1 měsíce u nemocných s anamnézou delší jak 6 měsíců.

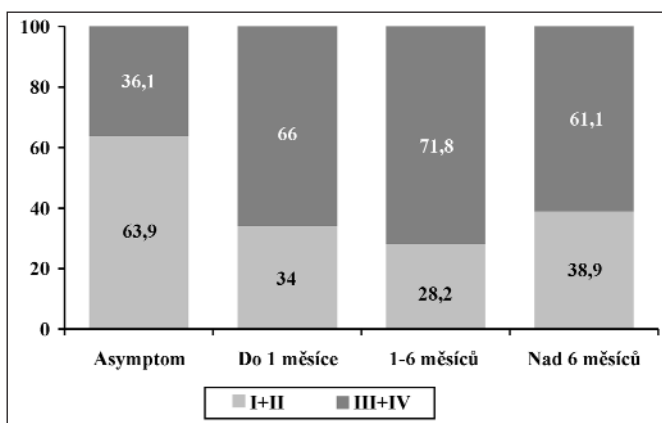
V celém souboru ($n = 316$) měli asymptomatictí nemocní nádory nižšího stadia (I + II) v 63,9 % (53/83; I - 42/83, II - 11/83) a nádory vyššího stadia (III + IV) ve 36,1 % (30/83; III - 28/83, IV - 2/83), u nemocných s anamnézou do 1 měsíce to bylo 34 % (32/94; I - 22/94, II - 10/94) a 66 % (62/94; III - 46/94, IV - 16/94), při anamnéze 1–6 měsíců 28,2 % (29/103; I - 17/103, II - 12/103) a 71,8 % (74/103; III - 42/103, IV - 32/103) a u nemocných s anamnézou delší jak 6 měsíců 38,9 % (14/36; I - 9/36, II - 5/36) a 61,1 % (22/36; III - 12/36, IV - 10/36). Mezi skupinami byl statisticky významný rozdíl ($p < 0,01$). U asymptomatických nemoc-



Obr. 1. Četnost nádorů podle délky anamnézy v procentech ($n = 316$).



Obr. 2. Pětileté přežití nemocných podle délky anamnézy v procentech ($n = 316$).



Obr. 3. Četnost nádorů nižšího (I + II) a vyššího (III + IV) stadia v jednotlivých skupinách podle délky anamnézy v procentech ($n = 316$).

ných bylo signifikantně nižší procento nádorů vyššího stadia, při anamnéze 1–6 měsíců bylo signifikantně vyšší procento nádorů vyššího stadia proti ostatním skupinám (obr. 3).

V souboru nemocných s odstraněným nádorem ($n = 302$) bylo ve skupině asymptomatických nemocných 55,4 % (46/83) nádorů dobře diferencovaných (G1) a 13,3 % (11/83) nádorů špatně dife-

rencovaných (G3 + G4). U nemocných s anamnézou do 1 měsíce to bylo 45,2 % (42/93) a 15,1 % (14/93), s anamnézou 1–6 měsíců 31,2 % (29/93) a 26,9 % (25/93) a s anamnézou delší než 6 měsíců 33,3 % (11/33) a 21,2 % (7/33). Grading malignity významně koreloval s délkou anamnézy ($p = 0,03$). Výskyt špatně diferencovaných nádorů vyššího gradingu malignity byl signifikantně nejvyšší opět ve skupině nemocných s anamnézou 1–6 měsíců (obr. 4).

Symptomatologie

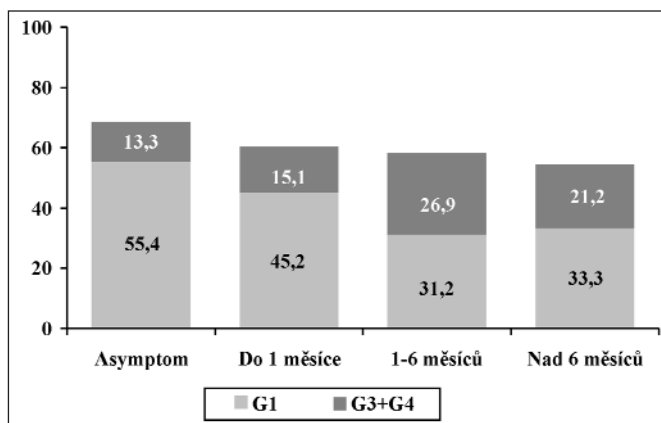
V celém souboru nemocných ($n = 316$) byla nejčastějším symptomem makroskopická hematurie ve 41,8 % (132/316). Bolest v lumbální oblasti nebo v břiše se vyskytla ve 31 % (98/316) a hmatný nádor v 11,1 % (35/316). Klasickou nádorovou trias jsme zaznamenali v 5,4 % (17/316). Celkové toxické projevy nádoru se vyskytly v 17,1 % (54/316), hepatopatie v 10,4 % (33/316), horečka ve 4,7 % (15/316) a hypertenze v souvislosti s nádorem ve 3,2 % (10/316). Vysokou sedimentaci erytrocytů ($FW > 30$ mm/1 h) mělo 19,9 % (63/316) nemocných, anémii 16,1 % (51/316) a erytrocytózu 2,3 % (9/316) nemocných. Metastáza jako první projev onemocnění se vyskytla u 5,1 % (16/316) nemocných (obr. 5). U 1 nemocného byla prvním příznakem nádoru ledviny zvětšená supraklavikulární uzlina a u 1 akutně vzniklá varikokéla.

Pětileté přežití nemocných v souvislosti s jednotlivými symptomy: hematurie 62,9 % (83/132), bolest 61,2 % (60/98), hmatný nádor 48,6 % (17/35), klasická trias 41,2 % (7/17), celkové toxické projevy nádoru 33,3 % (18/54), hepatopatie 54,5 % (18/33), horečka 60 % (9/15), hypertenze 90 % (9/10), vysoká FW 47,6 % (30/63), anémie 41,2 % (21/51), erytrocytóza 66,7 % (6/9) a metastáza jako první projev onemocnění 6,3 % (1/16; obr. 6).

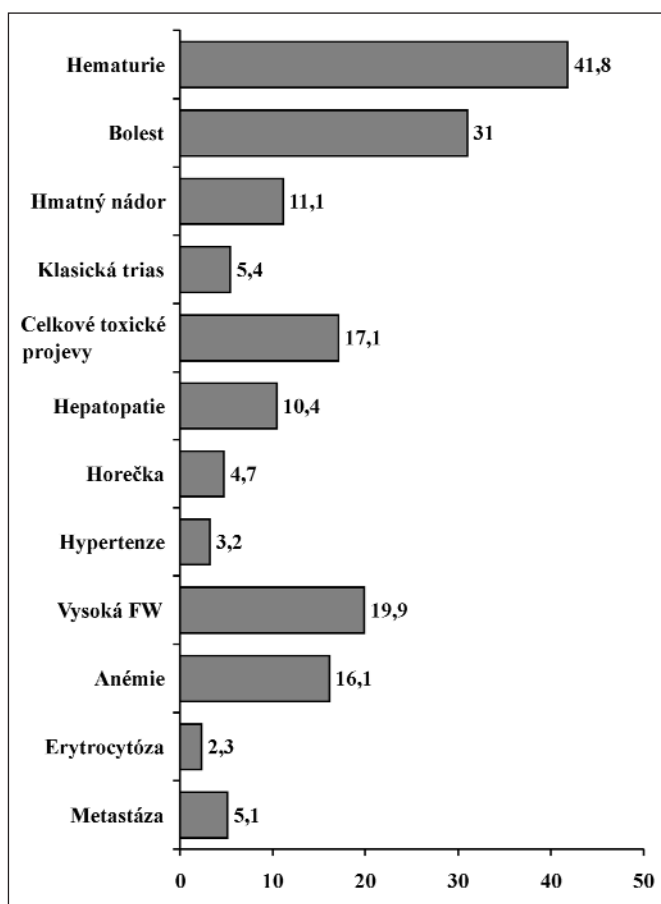
DISKUSE

Přestože soubory anamnestických informací jsou notoricky nepřesné, zkoumala se také závislost přežití nemocných s karcinomem ledviny na délce anamnézy. Borisova-Chromenko a spol. zjistili u 38 % nemocných anamnézu kratší než 1 měsíc, u 48 % nemocných 1–6 měsíců a u 14 % nemocných 6–13 měsíců [2]. Barsel a Chaimčajev neprokázali statisticky významný rozdíl v přežití mezi skupinami nemocných s délkou anamnézy < 1 měsíc, 1–6 měsíců a > 6 měsíců [3]. Thompson a spol. zaznamenali téměř identické anamnestické časové intervaly jak u nemocných, kteří zemřeli do 3 let, tak u nemocných s dlouhodobým přežitím [4]. Lieber a spol. uvedli, že nemocní s kratší symptomatologií než 12 měsíců mají signifikantně horší prognózu než nemocní s delší anamnézou [5]. Již Flocks a Kadesky (1958) považovali velmi dlouhou anamnézu u některých karcinomů ledviny za známku lepší odolnosti proti nádoru s následně lepší prognózou [6].

Nejčastějším lokálním příznakem karcinomu ledviny je hematurie. Její příčinou je prorůstání nádoru do dutého systému, a není tedy příznakem časným [7]. Výskyt hematurie se popisuje ve 32–63 % [8–16]. V méně než polovině případů bývá makroskopická hematurie příznakem jediným [2]. Bolest se jako jeden z prvních příznaků nádoru ledviny udává ve 4–49 % [8–13]. Stálé a kruté bolesti upozorní na poškození nervů nebo kostí [7,17]. Hmatný nádor je obvykle pozdním nálezem, kromě případů, u nichž karcinom vyrůstá z dolního pólu ledviny. Jeho fixace k okolí je špatnou prognostickou známkou [7,18]. Hmatný nádor se v různých souborech nemocných vyskytuje v 1,7–46 % [8–12,14,15]. Klasická triáda (hematurie, bolest a hmatný nádor) je dnes zastížená u relativně malého počtu nemocných (< 10 %) a bývá většinou známkou pokročilého onemocnění [7,19–21].

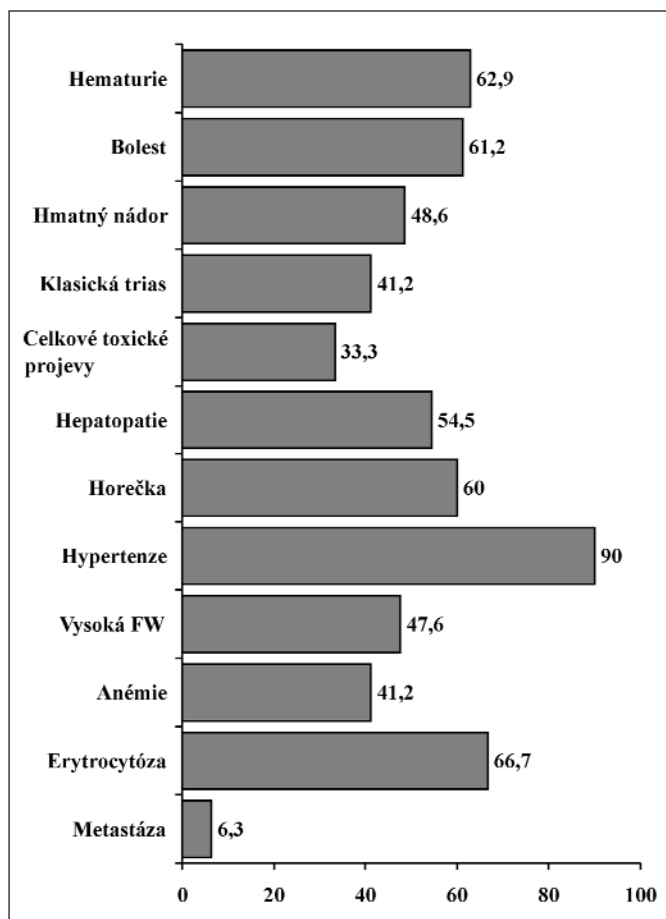


Obr. 4. Četnost nádorů dobře diferencovaných (G1) a špatně diferencovaných (G3 + G4) v jednotlivých skupinách podle délky anamnézy v procentech ($n = 316$).



Obr. 5. Četnost symptomů karcinomu ledviny v procentech ($n = 316$).

U poloviny těchto nemocných nalézáme již metastázy [19,22]. Incidence klasické triády se uvádí v 1–20 % [8,9,11,12,14,15]. Lokoregionální symptomatologie se vyskytuje prakticky jenom u nemocných s velmi pokročilými nádory, často s propagací do dolní duté žíly. Zahrnuje především akutní varikokélu, dilatované kolaterální žíly a edémy dolních končetin. Oba posledně jmenované příznaky svědčí s vysokou pravděpodobností pro lokální



Obr. 6. Pětileté přežití nemocných v souvislosti s jednotlivými symptomy v procentech ($n = 316$).

inoperabilitu nálezu. Nádorový trombus může obturovat vústění levé spermatické žíly do ledvinné žíly nebo může nádor přímo gonadální žíly uzavírat [7,17,19]. Vzácně je zastižena akutní pravostranná varikokéla při nádorovém poškození dolní duté žíly [9]. Výskyt akutní varikokély se pohybuje mezi 1-5 % [9,14,15]. Celkové toxické projevy nejsou specifické pro karcinom ledviny, ale jsou u něj poněkud častější než u jiných nádorů [7]. Slabost, únavnost, nechutenství, hubnutí a noční pocení jsou z celkových projevů popisovány nejčastěji. Výskyt těchto symptomů se udává průměrně mezi 10-40 % [8,9,12-16]. Nejnížší výskyt uvedli Lokich a Harrison 4,8 % [10] a nejvyšší Rüedi a spol. 53 % [11]. Celkové projevy onemocnění jsou některými považovány za špatnou prognostickou známku [23]. Naopak Skinner a spol. po vyloučení metastatických onemocnění a incidentálních nálezů, nenalezli rozdíly v přežití u nemocných s lokálními, nebo celkovými projevy onemocnění [9]. Horečka bývá u karcinomu ledviny intermitentní a různého stupně. Její příčinou jsou převážně nekrózy a hemoragie v nádoru. Cirkulace pyrogenů nebyla detekována, protože jejich koncentrace v krvi je velmi malá, ale přímo ve tkáni karcinomu febrilních nemocných byly endogenní pyrogeny prokázány. Pyrogeny naopak nebyly nalezeny v normální ledvině nebo v nádoru afebrilních nemocných [24]. Horečka obvykle vymizí po odstranění primárního nádoru, stejně i při odstranění metastázy [23]. Symptom pyrexie můžeme považovat za paraneoplastický projev, nebyl-li nalezen žádný jiný fokus teplot [10]. Její výskyt u nemocných s karcinomem ledviny se pohybuje mezi 7-20 % [8-11,15].

Anémie je jenom zřídka důsledkem hematurie. Jako při anémii u chronického ledvinového selhávání může být deficitní erythropoetin při destrukci ledvinné tkáně [7] nebo může být dřeň utlumena toxickým působením nádoru [25]. Její incidence se popisuje mezi 20-40 % [7,9,15,16]. Nemocní s vyššími hodnotami hemoglobinu mají obecně lepší prognózu [25]. Spíše výjimečně je možné prokázat v karcinomu ledviny arteriovenózní píštěl [26]. Kardiální selhávání ze zvýšeného zatížení srdce při hemodynamicky významném arteriovenózním zkratu v nádoru se vyskytuje velmi vzácně [7]. Zvýšená srdeční zátěž se v těchto případech vrací k normálu po nefrektomii. Paraneoplastická symptomatologie se vyskytuje u přibližně 20 % nemocných s karcinomem ledviny. Za normálních okolností ledviny produkují 1,25 dihydroxycholecalciferol, renin, erythropoetin a prostaglandiny. Předpokládá se, že buňka, která prošla maligním zvratem, si zachovala schopnost produkovat látky, které produkovala před onkogenezi, ale v patologických množstvích [27]. Nádorové buňky mohou produkovat také další fyziologicky důležité látky jako parathormon, gonadotropin, placentární laktogen, prolaktin, inzulin, enteroglukagon, různé cytokiny a mediátory zánětu [28,29]. Paraneoplastické symptomy nejsou spojeny s metastatickým onemocněním a mohou se objevit jako iniciální příznak nádoru nebo jako symptom karcinomu, který je ještě lokalizovaný. Hypertenze jako paraneoplastický projev byla popsána Hollifieldem a spol. [30]. Zvýšené hodnoty reninu lze prokázat ve tkáni bezprostředně sousedící s nádorem, jakoby vyšší sekreci reninu působila ischemizace normální ledvinné tkáně kompresí mezi nádorem a pouzdrem ledviny [31]. Nádor však může presorickou substancí sám produkovat. Po jeho odstranění hypertenze vymizí [32]. Návrat hypertenze spolu s recidivou nádoru nebo generalizací popsán nebyl. Sufrin a spol. našli ve svém souboru 57 nemocných vyšší hodnoty plazmatického reninu u 37 % nemocných. Vyšší hodnoty našli významně častěji u vyššího stagingu nádoru, vyššího gradingu malignity a u smíšených histologických typů nádorů [33]. Hypertenze tedy v těchto případech předurčuje horší prognózu nemocných. Borisova-Chromenko a spol. popisovali hypertenzi u 9,6 % nemocných s karcinomem ledviny [2], Bono a Lovisolo ji zaznamenali u 20 % nemocných [16]. První případ karcinomu ledviny se zvýšenou aktivitou erythropoetinu popsal Rosenbach v roce 1961 [32]. Erytrocytóza je známkou spíše lepší prognózy nemocných. Po nefrektomii se hladina erytrocytů normalizuje, nejsou-li přítomny metastázy. Pozdější vzestup hemoglobinu může být první známkou metastáz [34]. Hypoxie z útlaku parenchymu nádorem může stimulovat sekreci erythropoetinu [35], ale karcinom ho může ve zvýšené míře sám produkovat [36]. Výskyt erytrocytózy byl zaznamenán v 0,5-12,5 % [8-12,15]. Suffrin a spol. prokázali u souboru 57 nemocných zvýšenou hladinu erythropoetinu v séru až v 63 % [33]. Hyperkalcemie při nepřítomnosti kostních metastáz se jako paraneoplastický projev vyskytuje nejčastěji v souvislosti s karcinomem ledviny, ale byla popsána i u jiných nádorů. V roce 1948 Albright a Reifstein poprvé prokázali u karcinomu ledviny souvislost výskytu hyperkalcemie s metastázami. V renálním karcinomu a ve vzdálených metastázách byla prokázána substance obdobná paratyreoidálnímu hormonu [37]. Stav může vést až k patologickým zlomeninám kostí. U takových nemocných je jediným řešením alespoň cytoreduktivní nefrektomie. Po operaci se většinou kalcemie normalizuje, ale vyšší hodnoty se mohou objevit zase v souvislosti s výskytem metastáz [7]. Medikamentózně lze velmi účinně ovlivnit hyperkalcemii bisfosfonáty [38]. Hyperkalcemie se vyskytuje častěji u vyšších stadií nádoru a je známkou horší prognózy nemocných [38]. Výskyt hyperkalcemie se u karcinomu ledviny udává v rozmezí 3-15 % [8-11,15,27,39]. Hyperkalcemie související s extenzivními osteoly-

tickými metastázami na cytoreduktivní nefrektomii neodpovídá. Hepatopatie, známá také jako „Staufferův syndrom“, je reverzibilní hepatická dysfunkce vyskytující se v souvislosti s karcinomem ledviny [40-42], obdobně jako s xantogranulomatózní pyelonefritidou [43]. U nemocných s projevy hepatopatie je ovšem především nutné vyloučit jaterní metastázy. Jako paraneoplastický projev, jehož etiologie je neznámá [17], je hepatopatie u renálního karcinomu charakterizovaná zvýšením alkalické fosfatázy, transamináz a alfa-globulinů, prodlouženým protrombinovým časem, hypoalbuminemií a někdy také hepatosplenomegalií a nekrotickými zónami v játrech [7,10,15,28]. U Staufferova syndromu byly prokázány také zvýšené hladiny interleukinu 6 a je možné, že interleukin 6 a další cytokiny hrají významnou roli v patogenezi této paraneoplastické hepatopatie [44]. Její incidence se udává mezi 3–20 % [8,10,15]. De Kernion a Berry ji u karcinomu ledviny zaznamenali téměř ve 40 % [17]. Jaterní funkce se vrátí k normálu a hepatomegalie ustoupí po nefrektomii u 60–70 % nemocných, ale perzistující, nebo recidivující hepatopatie je známkou špatné prognózy [15,17,28]. U karcinomu ledviny byl popsán výskyt neuropatií [7], které mohou imitovat periferní myopatii, polyneuritidu nebo muskulární dystrofii. Výjimečná jsou pozorování nádorové produkce gonadotropinu, placentárního laktogenu nebo prolaktinu [7,27,32]. Vztah paraneoplastických endokrinopatií k přežití nevykazuje žádnou souvislost [10]. Paraneoplastické syndromy vyžadují nefrektomii, protože jsou konzervativní léčbou většinou neovlivnitelné. Vysoká sedimentace erytrocytů je jedním ze známých faktorů špatné prognózy u karcinomu ledviny. Již Kaufman a Mims (1966) udávali, že zvýšení sedimentace (FW > 30 mm/h) koreluje se špatnou prognózou nemocných [45]. Takto zvýšená sedimentace bývá nalezena u 25–60 % nemocných [12,13,15]. Vyšší sedimentace erytrocytů je nejenom známkou horší prognózy onemocnění, ale může být dokonce prvním projevem mikrogenalizace nádoru [23,46,47].

ZÁVĚR

Přesvědčivě nejlepší prognózu mají nemocní se záchytem asymptomatického karcinomu. Nádory, které ještě nepůsobí obtíže, jsou ve výrazně vyšším procentu lokalizované a mikroskopicky dobře diferencované. Cílený záchyt takových nádorů podstatně zvyšuje naději na přežití karcinomu ledviny. Je otázka, zda nemocní s anamnézou delší než 6 měsíců a relativně příznivější prognózou nemají nádory s nižší biologickou agresivitou danou pomalým růstem s výrazně delším časem zdvojení buněk nebo jinými faktory, které jsme nemohli sledovat. Nejasná je také možná role vyšší obranyschopnosti vůči nádorovému bujení u takových nemocných.

Prognostická významnost symptomů vztahených k přežití nemocných s hematurií ukazuje, že známkou signifikantně horší prognózy byla vysoká sedimentace erytrocytů ($p = 0,04$), anémie ($p = 0,01$) a zejména celkové toxické projevy nádoru ($p < 0,01$). Prognóza nemocných s bolestí ($p = 0,80$) a horečkou ($p = 0,83$) se od přežití nemocných s hematurií prakticky nelišila a s hmatným nádorem ($p = 0,13$), při klasické nádorové triádě ($p = 0,09$) a hepatopatii ($p = 0,38$) byla jenom nevýznamně horší. Naopak nevýznamně lepší prognózu měli naopak nemocní s erytrocytózou ($p = 0,82$) a nemocní s hypertenzí v souvislosti s nádorem ($p = 0,12$). Signifikantně horší bylo zejména přežití nemocných s metastázou jako prvním projevem onemocnění ($p < 0,01$). Jedna nemocná s metastazujícím karcinomem, která přežila 5 let, měla jako první projev onemocnění kožní metastázu na perineu.

LITERATURA

1. Kantor AF. Current concepts in the epidemiology and etiology of primary renal cell carcinoma. *J Urol* 1977;117:415-417.
2. Borisova-Chromenko VM, Nejmark AI, Loginova LA. Diagnostika i ischody lečeni-ja raka počki. *Urol Nefrol (Mosk)* 1977; 6: 60-63.
3. Barsel VA, Chaimčajev JS. Matematičeskij analiz využivajemosti bolnyh adenokarcinomoj počki. *Urol Nefrol (Mosk.)* 1975; 3: 44-48.
4. Thompson IM, Shannon H, Ross G et al. An analysis of factors affecting survival in 150 patients with renal carcinoma. *J Urol* 1975; 114: 694-696.
5. Lieber MM, Tomera FM, Taylor WF et al. Renal adenocarcinoma in young adults: survival and variables affecting prognosis. *J Urol* 1981; 125: 164-168.
6. Flocks RH, Kadesky MC. Malignant neoplasia of the kidney: an analysis of 353 patients followed five years or more. *J Urol* 1958; 79: 196-201.
7. Holland JM. Cancer of the kidney - natural history and standing. *Cancer* 1973; 32: 1030-1042.
8. Warren M, Kelalis P, Utz D. The changing concept of hypernephroma. *J Urol* 1970; 104: 376-379.
9. 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.
10. Lokich JJ, Harrison JJ. Renal cell carcinoma: natural history and chemotherapeutic experience. *J Urol* 1975; 114: 371-374.
11. Rüedi P, Mayor G, Sulmoni A. Klinische und therapeutische Erfahrungen an der Urologischen Universitätsklinik Zürich bei 156 Hypernephromfällen. *Zschr Urol Bd* 1975; 68: 493-498.
12. Ekelund E, Jonsson K. How is renal carcinoma detected? *Intern Urol and Nephrol* 1977; 9: 3-10.
13. Hemmingsen L, Skaarup P. Urinary excretion of ten plasma proteins in patients with renal carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1977; 11: 41-46.
14. Waters WB, Riches JP. Aggressive surgical approach to renal cell carcinoma. Review of 130 cases. *J Urol* 1979; 122 306-309.
15. 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.
16. Bono AV, Lovisolo JA. Renal cell carcinoma - diagnosis and treatment: state of the art. *Eur Urol* 1997; 31, Suppl: 47-55.
17. De Kernion JB, Berry D. The diagnosis and treatment of renal cell carcinoma. *Cancer* 1980; 45: 1947-1956.
18. Petković S. Classification (staging) of renal parenchymal tumors. *Intern Urol and Nephrol* 1978; 10: 167-184.
19. Trapeznikova MF. Sovremennyye aspekty svetloketočnovo raka počki. *Urol Nefrol (Mosk)* 1977; 5: 56-61.
20. McDougal WS, Garnick MB. Clinical signs and symptoms of renal cell carcinoma. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU et al (eds). *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 1011-1015.
21. Pantuck AJ, Zisman A, Belldgrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166: 1611-1623.
22. Murphy GP, Schirmer HKA. The diagnosis and treatment of hypernephroma. *Geriatrics* 1963; 18: 354-360.
23. Böttiger LE. Prognosis in renal carcinoma. *Cancer* 1970; 26: 780-787.
24. Rawlins MD, Luff RH, Cranston WI. Pyrexia in renal carcinoma. *Lancet* 1970; 27: 1371-1373.
25. Chisholm GD, Roy RR. The systemic effects of malignant renal tumors. *Br J Urol* 1971; 43: 687-691.
26. Báňa J, Dušek J, Burda M. Pozorování Grawitzova nádoru sdruženého s arterio-venózní píštělí ledviny. *Rozhl Chir* 1966; 45: 670-673.
27. Cummings KB, Robertson RP. Prostaglandin: increased production by renal cell carcinoma. *J Urol* 1977; 118: 720-723.
28. Surfin G, Chason S, Golio A et al. Paraneoplastic and serologic or renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 1989; 7: 158-171.
29. Michal M, Hes O, Mukenšabl P (eds). *Nádory ledvin dospělého věku*. Plzeň: Euroverlag 2000.
30. Hollifield JW, Page DL, Smith C et al. Renin-secreting clear cell carcinoma of the kidney. *Arch Intern Med* 1975; 135: 859-862.
31. Lebel M, Talbot J, Grose J et al. Adenocarcinoma of the kidney and hypertension: report of 2 cases with special emphasis on renin. *J Urol* 1977; 118: 923-927.
32. Altaffer LF, Chenault OW. Paraneoplastic endocrinopathies associated with renal tumors. *J Urol* 1979; 122: 573-577.
33. Sufrin G, Mirand EA, Moore RH et al. Hormones in renal cancer. *J Urol* 1977; 117: 433-438.
34. Omland G. Polycythemia in renal carcinoma. *Acta Med Scand* 1959; 164: 451-454.
35. Gross AJ, Wolff M, Fandrey J et al. Prevalence of paraneoplastic erythropoietin production by renal cell carcinoma. *Clin Invest* 1994; 72: 337-340.
36. Bennington JL. Cancer of the kidney - etiology, epidemiology and pathology. *Cancer* 1973; 32: 1017-1029.

37. Goldberg MF, Tahjian AH, Order SE et al. Renal adenocarcinoma containing a parathyroid hormone-like substance and associated with marked hypercalcemia. *Am J Med* 1964; 36: 805-814.
38. Body J. Bisphosphonates. *Eur J Cancer* 1998; 34: 263-269.
39. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 1996; 14: 216-222.
40. Stauffer MH. Nephrogenic hepatosplenomegaly. *Gastroenterology* 1961; 40: 694-699.
41. Walsh PN, Kissane JM. Nonmetastatic hypernephroma with reversible hepatic dysfunction. *Arch Int Med* 1968; 122: 214-216.
42. Rosenblum SL. Paraneoplastic syndromes associated with renal cell carcinoma. *J S C Med Assoc* 1987; 83: 375-378.
43. Vermillion CD, Morlock CG, Bartholomew LG et al. Nephrogenic hepatic dysfunction: secondary to tumefactive xanthogranulomatous pyelonephritis. *Ann Surg* 1970; 171: 130-133.
44. Blay JY, Rossi JF, Eijdenes J et al. Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 1997; 72: 424-430.
45. Kaufman JJ, Mims MM. Tumor of the kidney. In: Ravitch EE et al (eds). *Current problems in surgery*. Chicago: Year Book Medical Publishers 1966: 1-44.
46. Hannisdal E, Bostad L, Grottum KA et al. Erythrocyte sedimentation rate as a prognostic factor in renal cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15: 333-336.
47. Inoue T, Hashimura T, Iwamura H et al. Multivariate analysis of prognostic determinants after surgery for renal cell carcinoma at Himeji National Hospital. *Hinyokika Kiyo* 2000; 46: 229-234.

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