

Epidemiologická a klinicko-patologická charakteristika pacientů s renálním karcinomem: analýza 544 případů z jednoho centra

Epidemiological and Clinico-Pathological Characteristics of Patients with Renal Carcinoma: A Single Institution Analysis of 544 Cases

Poprach A.¹, Lakomý R.¹, Selingerová I.², Dolečková B.¹, Bílek O.¹, Slabý O.¹, Hežová R.¹, Fabian P.³, Staník M.⁴, Pavlík T.⁵, Bortlíček Z.⁵, Mlčochová H.¹, Tkáč D.⁶, Vyzula R.¹, Kiss I.¹, Kocák I.¹, Kocáková I.¹, Svoboda M.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Ústav matematiky a statistiky, PFF MU Brno

³ Oddělení onkologické a experimentální patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴ Uroonkologické oddělení, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁵ Institut biostatistiky a analýz, MU Brno

⁶ Farmaceutická fakulta UK v Praze, Hradec Králové

Souhrn

Východiska: Incidence renálního karcinomu je v České republice jedna z nejvyšších ve světě. Kurativní léčba je stále možná pouze chirurgicky, v paliativní léčbě bylo dosaženo dílčích úspěchů s cílenou terapií. Zatímco prognostické faktory a modely jsou běžně používány v klinické praxi, prediktivní biomarkery nebyly bohužel dosud nalezeny. Cílem naší práce bylo ověřit platnost vybraných prognostických faktorů na konsekutivním souboru pacientů české populace. **Soubor pacientů a metody:** Do souboru bylo zařazeno 544 pacientů s RCC diagnostikovaných a/nebo léčených v našem ústavu v letech 2003 až 2010. Validovány byly jednotlivé klinické a histologické prognostické faktory a Hengův prognostický model. **Výsledky:** Medián času sledování našeho souboru byl 42 měsíců (rozpětí 0,3–326 měsíců), medián věku diagnózy pacientů byl 62 let a téměř v 64 % se jednalo o muže. Zastoupení klinických stadií bylo následující: I 46,5 %, II 10,7 %, III 13,1 %, IV 20 %. U 26,4 % pacientů stadia I–III nastal relaps onemocnění. Diagnostikován byl zejména světlóbněčný (84,6 %) a papilární karcinom (9,2 %). Chirurgickou léčbu iniciálně podstoupilo 95,8 % pacientů, systémová adjuvantní a paliativní léčba byla aplikována u 3,7, resp. 37,7 % pacientů. Paliativní cílenou terapii obdrželo celkem 163 pacientů (30 %). V první linii cílené léčby jsme dosáhli následujících mediánů TTP v měsících: sunitinib 10,8, sorafenib 6,3 a imunoterapie 5,2 měsíce. K nejvýznamnějším ($p < 0,00001$) prognostickým faktorům patřily: stadium onemocnění (HR = 9,61), velikost primárního tumoru (HR = 5,83), postižení lymfatických uzlin (HR = 8,26), přítomnost sarkomatooidních úseků v nádoru (HR = 7,29) a grading tumoru (HR = 4,0). Kromě nich jsme potvrdili i prognostický význam přítomnosti eozinofilních granulací v nádoru (HR = 1,91; $p = 0,02$). Při aplikaci Hengova prognostického modelu jsme u pacientů léčených cílenou terapií dosáhli podobných výsledků. **Závěr:** Získaná epidemiologická a klinicko-patologická data jsou v souladu s dosud publikovanými pracemi. Uvedené prognostické faktory lze využít k diferencovanému přístupu k pacientům s RCC, a to jak pro stanovení plánu sledování pacienta po chirurgické léčbě, tak i k indikaci cílené léčby.

Klíčová slova

renální karcinom – imunoterapie – cílená léčba – sunitinib – sorafenib – prognóza

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

This study was supported by MH CZ – DRO (MMCI, 00209805).

Autoři deklaruji, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: msvoboda@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 21. 3. 2013

Přijato/Accepted: 28. 3. 2013

Summary

Background: The incidence of renal cell carcinoma in the Czech Republic is one of the highest in the world. Curative treatment is still possible only surgically, while in the palliative treatment, partial success was reached using targeted therapies. While prognostic factors and models are commonly used in clinical practice, unfortunately, predictive biomarkers have not been found. The aim of our study was to verify the validity of selected prognostic factors on a consecutive patient cohort from the Czech population. **Patients and methods:** The patient cohort consisted of 544 patients with RCC diagnosed and/or treated at our institute from 2003 to 2010. Individual clinical and histological prognostic factors and Heng prognostic model were validated. **Results:** Median time of follow-up for our cohort was 42 months (range 0.3–326 months), median age at diagnosis was 62 years, and almost 64% of patients were men. Distribution of clinical stages was as follows: 46.5% of I, II. 10.7%, III. 13.1%, IV. 20%. 26.4% of patients in stage I–III relapsed. We diagnosed mainly clear cell (84.6%) and papillary carcinoma (9.2%). Initially, 95.8% of patients underwent surgical treatment, systemic adjuvant and palliative treatment was applied in 3.7 and 37.7% of patients, respectively. Palliative targeted therapy was received by a total of 163 patients (30%). In first-line targeted therapy, the following median TTP was reached (in months): 10.8 for sunitinib, 6.3 for sorafenib and 5.2 months for immunotherapy. The most significant prognostic factors ($p < 0.00001$) were: stage of disease (HR = 9.61), size of the primary tumor (HR = 5.83), lymph nodes (HR = 8.26), presence of sarcomatoid tumor sections in the tumor (HR = 7.29), and tumor grade (HR = 4.0). Besides these, we also confirmed the prognostic importance of presence of eosinophilic granulations in the tumor (HR = 1.91, $p = 0.02$). When applying the Heng prognostic model, we achieved similar results for patients treated with targeted therapies. **Conclusion:** The obtained epidemiological and clinico-pathological data are consistent with previously published data. These prognostic factors can be used for a differentiated approach to patients with RCC, both for establishing follow-up plan for patients after surgery as well as indication for targeted therapies.

Key words

renal carcinoma – immunotherapy – targeted therapy – sunitinib – sorafenib – prognosis

Úvod

Incidence a mortalita renálního karcinomu (renal cell carcinoma – RCC), který představuje prakticky všechny zhoubné novotvary ledvin mimo pánevku, jsou v České republice jedny z nejvyšších ve světě. V roce 2009 byla jejich incidence v České republice 26,99 na 100 000 obyvatel (celkem 2 309 případů) a mortalita 10,9 na 100 000 obyvatel (celkem 1 166 případů). Výskyt těchto onemocnění významně narůstá po 50. roce života, nejčastěji je diagnostikováno ve věkové skupině 60 až 70 let. Většinu případů tvoří muži (63 %). Přibližně 35 % těchto nádorů je zachyceno v inoperabilním nebo metastatickém stadiu [1].

Mezi histologickými podtypy RCC jednoznačně převažuje světlobuněčný karcinom (70–75 %) následovaný papilárním karcinodem (10 %), chromofobním karcinodem (5 %) a dalšími histologickými podtypy (karcinom ze sběracích kanálků, mucinózní karcinom atd.) [2]. Odhaduje se, že přibližně 2–3 % RCC jsou dědičně podmíněné [3].

Kurativní metodou léčby RCC je pouze radikální chirurgický výkon, žádná adjuvantní či neoadjuvantní terapie dosud neprokázala signifikantní vliv na přežívání pacientů či oddálení návratu onemocnění. Systémová paliativní léčba

je určena pro pacienty s inoperabilním nebo metastatickým RCC (mRCC), stejně tak i paliativní radioterapie. Významným přínosem v paliativní systémové léčbě RCC je možnost podání cílené terapie, která jako jediná má signifikantní vliv na parametry přežití těchto pacientů. Do roku 2012 bylo v České republice k dispozici 6 preparátů z této skupiny léčiv (řazeno abecedně): bevacizumab (pozn.: podáván s interferonem), everolimus, pazopanib, sorafenib, sunitinib a temsirolimus. Dříve rozšířená imunoterapie v podobě interferonu α (IFN) a interleukinu-2 (IL-2) má proto dnes již druhořadý význam a klasická chemoterapie představuje u mRCC vysoce paliativní léčbu, doporučována je v podstatě jen u sarkomatoidních tumorů ledviny [4,5]. V současné době známe řadu prognostických faktorů či modelů, které nám dovolují odhad celkového přežívání (overall survival – OS), a to jak pro lokalizované (the stage size grade and necrosis score – SSIGN, the UCLA Integrated Staging System – UISS), tak pro metastatické onemocnění (Hengův prognostický model, the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center score – MSKCC prognostické skóre) [6–12].

Ve vztahu k cílené terapii je prognóza pacientů nejčastěji určována pomocí Hengova prognostického modelu, který

na základě přítomnosti jednotlivých rizikových faktorů stratifikuje pacienty do 3 prognostických skupin: s dobrou prognózou (žádný rizikový faktor, 2letý OS – 75 %, medián OS nebyl dosažen), se střední prognózou (1–2 rizikové faktory, 2letý OS – 53 %, medián OS 27 měsíců) a se špatnou prognózou (3 až 6 rizikových faktorů, 2letý OS 7 %, medián OS 8,8 měsíce). Mezi rizikové faktory, které Hengův model zahrnuje, patří: hladina hemoglobinu pod normu, hladina korigovaného vápníku nad normu, Karnofsky performance status (KPS) méně než 80 %, 1 rok a méně od diagnózy do léčby mRCC, hladina neutrofilů a trombocytů nad normu [12].

Zatímco prognostické faktory a modely jsou v klinické praxi běžně používané, do dnešní doby nebyl bohužel nalezen jediný spolehlivý klinický nebo molekulární prediktivní biomarker.

Cílem naší práce bylo zpracovat základní epidemiologickou charakteristiku pacientů s RCC léčených v Masarykově onkologickém ústavu (MOÚ) a na tomto souboru validovat existující prognostické faktory a případně identifikovat nové. Podrobněji jsme se přitom zaměřili na skupinu pacientů s inoperabilním, lokálně pokročilým a metastatickým RCC, kteří byli léčeni cílenou terapií.

Tab.1. Epidemiologická, histologická a klinická charakteristika souboru.

Celkem pacientů	544	100,0 %		
Věk v době diagnózy sledovaného karcinomu ledvin			Histologie	
medián (roky)	62		světlobuněčný	460 84,6 %
rozpětí	22–93		papilární celkem ¹	50 9,2 %
Pohlaví			papilární I	19 3,5 %
muži	347	63,8 %	papilární II	11 2,0 %
ženy	197	36,2 %	chromofobní	19 3,5 %
Čas sledování			karcinom Ductus Bellini	5 0,9 %
medián (měsíce)	42		karcinom uroteliální	4 0,7 %
rozpětí	0,30–326		jiné	6 1,1 %
Stadium			Grading nádoru	
I	253	46,5 %	G1	103 18,9 %
II	58	10,7 %	G2	215 39,5 %
III	71	13,1 %	G3 + 4	153 28,1 %
IV	109	20,0 %	GX	73 13,4 %
X	53	9,7 %		
T stadium			Histopatologický charakter	
T1 celkem [^]	280	51,5 %	přítomnost eozinofilních granulací	55 10,1 %
T1a	176	32,4 %	lymfocytární infiltrace	25 4,6 %
T1b	92	16,9 %	sarkomatoidní transformace	26 4,8 %
T2 celkem	74	13,6 %	Místa iničiální diseminace²	
T3 celkem [^]	124	22,8 %	postižení 2 a více orgánových skupin	133 58,1 %
T3a	61	11,2 %	viscerální postižení	205 89,5 %
T3b	48	8,8 %	izolované skeletální postižení	24 10,5 %
T4	10	1,8 %	játra	39 17,0 %
TX	56	10,3 %	lymfatické uzliny	106 46,3 %
N stadium			plíce	145 63,3 %
N0	414	76,1 %	CNS	9 3,9 %
N1	22	4,0 %	jiné	74 32,3 %
N2	33	6,1 %	Vícečetný výskyt zhoubných nádorů	
NX	75	13,8 %	pacienti s vícečetným výskytem nádorů	140 25,7 %
M stadium			pacienti s více než 2 nádory	20 14,3 %*
M0	415	76,3 %	nádory ledvin	26 18,6 %*
M1	97	17,8 %	nádory močového měchýře	10 7,1 %*
MX	32	5,9 %	nádory prostaty	23 16,4 %*
Velikost tumoru			nádory prsu	24 17,1 %*
medián (v mm)	45		jiné	79 56,4 %
nad 70 mm	100	18,4 %		
do 70 mm (včetně)	292	53,7 %		
velikost v mm nebyla známa	152	27,9 %		

Vysvětlivky

* ze skupiny pacientů s multiplicitou

^ včetně T1 nebo T3, bez určení a/b nebo c

X neurčeno

¹ včetně papilárního karcinomu bez určení I nebo II; ² diseminace v době diagnózy nebo 1. relapsu (229 pacientů)

Soubor pacientů a metody

Soubor pacientů

Zpracovali jsme soubor 544 pacientů diagnostikovaných a/nebo léčených v MOÚ

od roku 2003–2010. Z údajů ze zdravotnické dokumentace pacientů, které byly standardně pořizovány v průběhu diagnostiky, léčby a následného sledování

pacientů, jsme shromažďovali a v anonymizované podobě evidovali následující informace: datum diagnózy a rozsah primární operace, velikost primárního

Tab. 2. Přehled léčby a rozdělení pacientů do rizikových skupin.

Chirurgická léčba primárního tumoru		
nefrektomie	367	67,5 %
nefron šetřící techniky	154	28,3 %
žádná	23	4,2 %
Iniciální chirurgická léčba metastáz		
R0 resekce	53	70,7 %
R1 + R2 resekce	22	29,3 %
metastazektomie, bez navazující systémové léčby	17	3,1 %
Systémová léčba		
adjuvantní (celkem)	20	3,7 %
paliativní (celkem)	205	37,7 %
paliativní cílená terapie (celkem)	163	30,0 %
paliativní > 2 linie léčby	64	11,8 %
žádná	23	4,2 %
Iniciální paliativní systémová léčba		
interferon α (IFN)	96	46,8 %
interleukin 2 (IL-2)	0	0,0 %
kombinace IFN + IL-2	6	2,9 %
atzpodien. režim (ATZ)	14	6,8 %
sunitinib	57	27,8 %
sorafenib	7	3,4 %
bevacizumab + IFN	2	1,0 %
chemoterapie (5-FU, Gem, jiné cytostatika)	11	5,4 %
jiná cílená léčba (mTOR, klinická studie s TKI)	12	5,9 %
Cílená léčba 1. linie		
sunitinib	57	73,1 %
sorafenib	7	9,0 %
bevacizumab + IFN	2	2,6 %
ostatní (mTOR, klinická studie s TKI)	12	15,4 %
Cílená léčba 2. linie		
sunitinib	50	46,7 %
sorafenib	39	36,4 %
bevacizumab + IFN	0	0,0 %
ostatní (mTOR, klinická studie s TKI)	18	16,8 %
Prognostické skupiny dle Henga (provedeno u pacientů s cílenou léčbou první linie)		
celkem pacientů	78	14,3 %
dobrá prognóza (0 rizikových faktorů)	26	33,3 %
střední prognóza (1–2 rizikové faktory)	46	59,0 %
špatná prognóza (3 a více riz. faktorů)	6	7,7 %
Prognostické skupiny dle Henga (provedeno u pacientů s cílenou léčbou druhé linie)		
celkem pacientů	107	19,7 %
dobrá prognóza (0 rizikových faktorů)	20	18,7 %
střední prognóza (1–2 rizikové faktory)	77	72,0 %
špatná prognóza (3 a více riz. faktorů)	10	9,3 %

tumoru, TNM klasifikaci a klinické stadium onemocnění, histologický podtyp nádoru, grade tumoru, přítomnost eozinofilních granulací v cytoplasmě nádoru, lymfocytární infiltrace a sarkoma-

toidní úseky v primárním tumoru, datum a místo relapsu a následně diseminace, údaje o přítomnosti a charakteru nádorové multiplicity, informace o zahájení a charakteru adjuvantní a paliativní

léčby RCC, údaje o efektivitě léčby, rizikové faktory Hengova prognostického modelu a hladinu laktátdehydrogenázy (LDH). Dále byly shromažďovány údaje o poslední absolvované kontrole v MOÚ a v případě, že pacient zemřel, tak i příčina úmrtí. Pro účely statistických analýz jsme rozdělili systémovou léčbu RCC na následující skupiny: a) imunoterapie (interferon α, interleukin-2, jejich kombinace; režim dle Atzpodiena), b) cílená terapie (sunitinib, sorafenib, inhibitory mTOR, pazopanib, bevacizumab, axitinib), v případě účasti v zaslepené klinické studii bylo podmínkou odslepení preparátu, c) chemoterapie (monoterapie 5-flourouracilem, gemcitabin, vinblastin, cisplatina + jejich kombinace) a d) skupina s best supportive care (BSC).

Statistické hodnocení

Pro účely analýz přežití byly definovány následující parametry: celkové přežití ve vztahu k základnímu onemocnění (overall survival-disease specific – OS(ds)), časový interval mezi datem diagnózy a datem úmrtí pacienta v důsledku RCC, časový interval mezi datem zjištění metastáz a datem úmrtí pacienta v důsledku RCC – OS(ds-m), časový interval mezi datem zahájení systémové léčby a datem úmrtí pacienta v důsledku RCC – OS(ds-st).

Přežití bez známek onemocnění (disease free survival – DFS) – časový interval mezi datem diagnózy a datem relapsu onemocnění nebo úmrtí z důvodu progresu maligního onemocnění, pokud nebyl popsán relaps onemocnění. Doba do progresu (time to progression – TTP) – časový interval mezi datem zahájení systémové léčby a datem progresu onemocnění na tuto léčbu. Žijící pacienti byli cenzorováni k datu poslední kontroly. Pacienti, kteří zemřeli z jiné příčiny než na základní onemocnění, byli taktéž cenzorováni k datu poslední kontroly. Léčebné odpovědi byly hodnoceny dle kritérií RECIST, verze 1.1. [13]. K určení rozsahu onemocnění jsme použili TNM klasifikaci, 6. vydání z roku 2002 [14].

Pro základní charakteristiku dat byly použity běžné popisné statistiky (medián, procentuální zastoupení). V analýze přežití byly vytvořeny Kaplan-Meierovy křivky přežití. K porovnání kři-

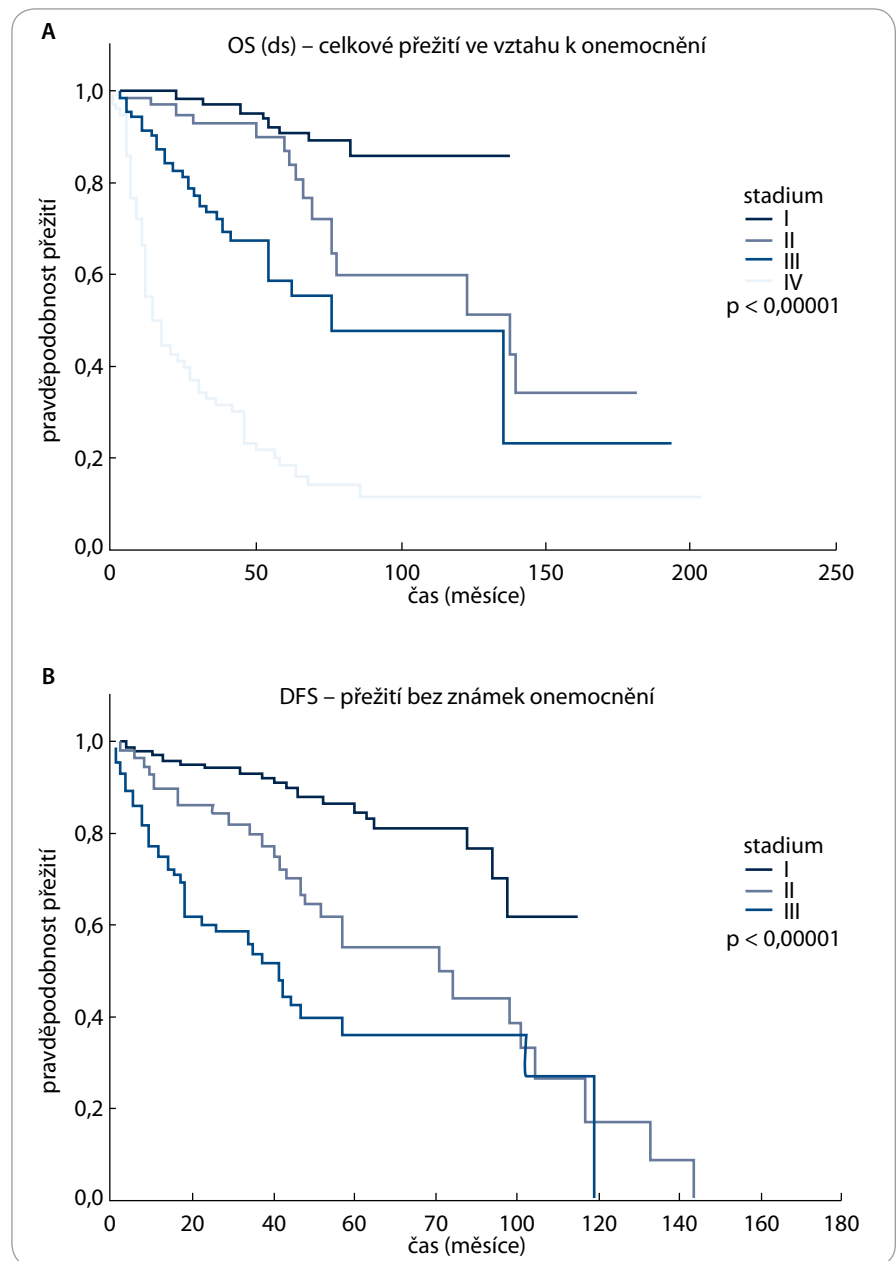
vek přežití v jednotlivých skupinách pacientů byl použit log-rank test či Gehan-Wilcoxonův test. Multivariační analýza byla provedena Coxovým regresním modelem proporcionálních rizik. Za statisticky signifikantní byly považovány hodnoty $p < 0,05$. Zpracování bylo provedeno ve statistickém softwaru Statistica, verze 10 a programem Matlab, verze 2009b.

Výsledky

Základní epidemiologická charakteristika

Do souboru jsme zařadili 544 pacientů s RCC diagnostikovaným a/nebo léčeným v MOÚ v letech 2003 až 2010 (tab. 1). Převažovali muži (347 pacientů, 63,8 %). Medián věku pacientů v době diagnózy byl 62 let (rozmezí 22–93 let), medián sledování byl 42 měsíců. V prvním klinickém stadiu bylo onemocnění diagnostikováno u 253 pacientů (46,5 %), ve druhém, třetím a čtvrtém stadiu pak u 58 (10,7 %), 71 (13,1 %) a 109 (20 %) pacientů. Diseminace choroby do regionálních uzlin byla zjištěna u 55 (10,1 %) pacientů (4 % N1 a 6,1 % N2) a vzdálené metastázy u 97 (17,8 %) pacientů. Klinické stadium onemocnění nebylo možné zjistit u 53 pacientů (9,7 %).

Nejčastěji byl diagnostikován světlobuněčný renální karcinom (clear cell renal cell carcinoma – CCRCC), a to u 460 pacientů (84,6 %), dále papilární karcinom (50 pacientů, 9,2 %), chromofobní karcinom (19 pacientů, 3,5 %), ostatní histologické podtypy RCC byly velmi vzácné. Většinu nádorů (215 pacientů, 39,5 %) tvořily středně diferencované karcinomy (grade 2). Přítomnost eozinofilních granulací, lymfocytární infiltrace a sarkomatoidních úseků byla prokázána u 10,1 %, resp. 4,6 % a 4,8 % RCC. Vícečetný výskyt nádorů jsme zaznamenali u 140 pacientů, přičemž 20 pacientů mělo 3 a více různých nádorů. Mezi nejčastější multiplicity patřily: metachronní či synchronní karcinom ledviny (26 pacientů), karcinom prsu (24 pacientek) a karcinom prostaty (23 pacientů). U pacientů v prvním klinickém stadiu nastal relaps u 30 pacientů (11,9 %), ve druhém a třetím stadiu u 29 (50 %) a 42 pacientů (59,2 %). Metastázy byly nejčastěji zjištěny v pli-



Graf 1A, B. Křivky přežití (A – celkové přežití ve vztahu k onemocnění OS(ds), B – přežití bez známek onemocnění (DFS) u pacientů s RCC v závislosti na klinickém stadiu).

cích (63,3 % pacientů), uzlinách (46,3 %), játrech (17 %) a ve skeletu (10,5 %).

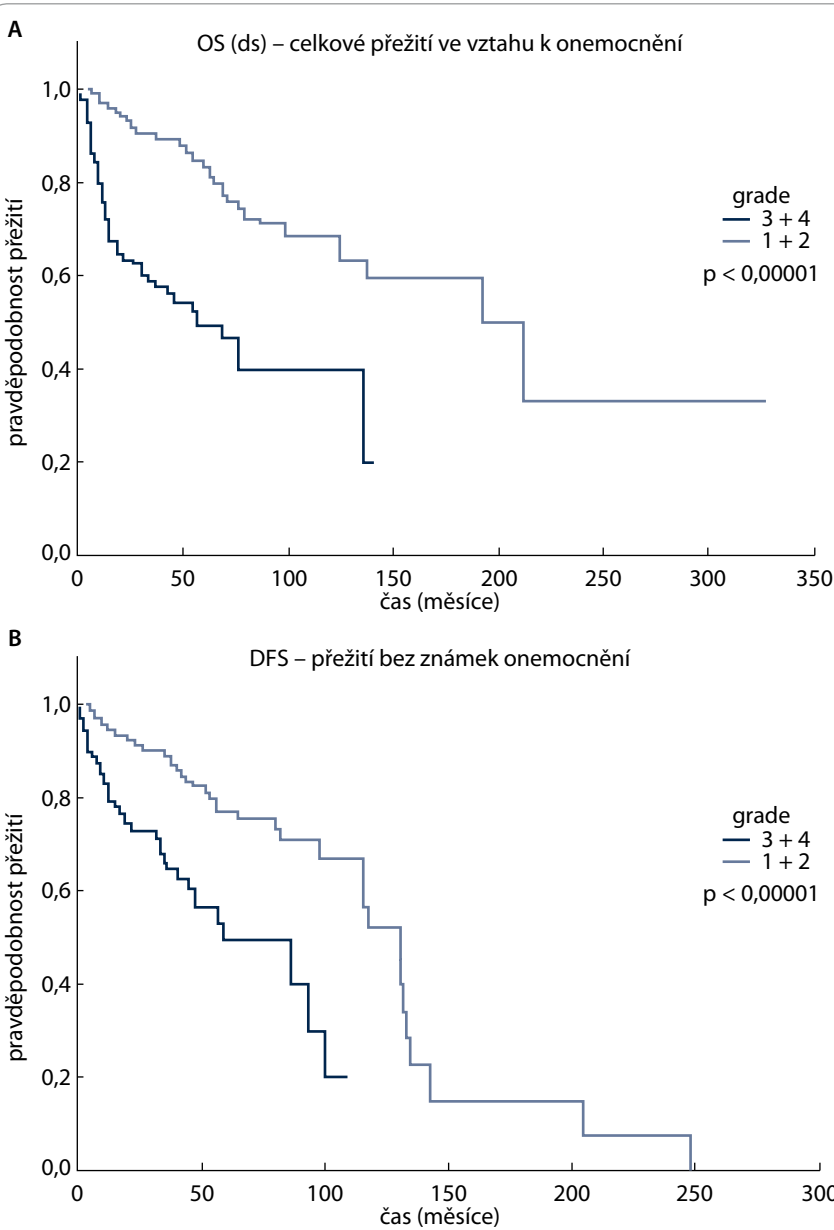
Strategie léčby

Podrobný přehled léčby – s důrazem na první linii systémové paliativní léčby – obsahuje tab. 2. Nejčastějším chirurgickým výkonem byla nefrektomie (v nejrozličnějších modifikacích) – 367 pacientů (67,5 %), některou z nefron šetřících operací podstoupilo celkem 154 pacientů (28,3 %), pouze biopický výkon byl proveden u 23 pacientů (4,2 %). Me-

tastazektomii před podáním první linie systémové léčby podstoupilo 75 pacientů (13,8 %), u 53 pacientů se jednalo o výkon typu R0 resekce. Jakoukoli formu adjuvantní léčby dostalo 20 pacientů (3,7 %). Paliativní systémová léčba první linie byla podána celkem 205 pacientům (37,7 %). Z imunoterapie se jednalo především o interferon α (IFN) (96 pacientů, 46,8 %), režim dle Atzpodiena absolvovalo 6,8 % pacientů. U 57 pacientů (27,8 %) byl v rámci první linie léčby podán sunitinib, v 6 % pří-

Tab. 3. Pravděpodobnost přežívání pacientů s renálním karcinodem dle klinického stadia.

klinické stadium	OS (ds)				DFS			
	% žijících pacientů jednotlivých klinických stadií				% pacientů jednotlivých klinických stadií bez známky choroby			
	rok				rok			
	1.	3.	5.	10.	1.	3.	5.	8.
I	100	97	91	86	95	93	84	69
II	98	93	87	60	89	79	55	44
III	91	74	59	47	74	54	36	36
IV	62	33	18	11				


Graf 2A, B. Křivky přežití (A – celkové přežití ve vztahu k onemocnění OS(ds), B – přežití bez známek onemocnění (DFS) u pacientů s RCC v závislosti na gradu tumorů).

padů bylo aplikováno některé jiné cílené léčivo, sorafenib dostaly v první linii jen 3,4 % pacientů. Chemoterapie byla použita přibližně u 5 % pacientů.

Analýzy přežití a prognostické faktory

Medián OS(ds) byl pro celý náš soubor pacientů 135,8 měsíce a medián DFS 97,3 měsíce (graf 1A + B). Medián OS(ds) pacientů primárně IV. stadia bez ohledu na to, zda podstoupili či nepodstoupili léčbu, byl 15,6 měsíce. Kolik procent pacientů v jednotlivých stadiích našeho souboru přežívalo v 1., 3., 5. a 8., případně 10. roce, resp. kolik procent pacientů bylo bez známek onemocnění, ukazuje názorně tab. 3. V jednorozměrné analýze jsme prokázali statisticky významný vztah k OS(ds) u následujících faktorů: klinické stadium onemocnění (porovnání IV. vs ostatních stadií; ve prospěch nižších stadií; $p < 0,00001$), velikost primárního tumoru (cut-off hranice 70 mm; ve prospěch menších nádorů; $p < 0,00001$), postižení uzlin (N1 + N2 vs N0; ve prospěch bez postižení uzlin; $p < 0,00001$), přítomnost metastáz primárně zjištěných při diagnóze v porovnání s relapsem (ve prospěch přítomnosti metastáz při relapsu; $p < 0,00001$), přítomnost eozinofilních granulací (ve prospěch jejich nepřítomnosti; $p = 0,02047$) a sarkomatoidních úseků (ve prospěch jejich neprokázání; $p < 0,00001$) a grade tumorů (porovnání grade 1 + 2 vs 3 + 4; ve prospěch 1 + 2; $p < 0,00001$, graf 2A). U typu operačního výkonu (nefrektomie vs nefron šetřící techniky) jsme prokázali statisticky významný vztah k OS(ds), a to jak v celém

Tab. 4. Vztah mezi sledovanými faktory a OS(ds), resp. DFS u pacientů s renálním karcinodem.

Faktor	OS (ds)			DFS		
	HR	95% CI	Signifikance	HR	95% CI	Signifikance
stadium (IV vs I–III)	9,61363	6,7858–13,6198	p < 0,00001			
stadium (I, II, III)	NS		p < 0,00001	NS		p < 0,00001
T stadium (T1–4)	NS		p < 0,00001	NS		p < 0,00001
N stadium (N1 + N2 vs N0)	8,26350	5,60745–12,1776	p < 0,00001 ²	6,12785	2,4963–15,0426	p = 0,00005
M stadium (M1 vs M0)	11,40758	8,1168–16,0256	p < 0,00001 ²			
metastázy při diagnóze nebo relaps	5,95038	4,1775–8,4758	p < 0,00001			
eozinofilní granulace (ano vs ne)	1,91046	1,1173–3,2669	p = 0,02047	2,28333	1,1207–4,6523	p = 0,02006
lymfocytární infiltrace (ano vs ne)	1,68991	0,8110–3,5211	p = 0,21008	2,99158	1,1713–7,6406	p = 0,03024
sarkomatoidní úseky (ano vs ne)	7,29288	4,3290–12,2850	p < 0,00001 ²	2369,1	423,01–13 266	p < 0,00001
grade tumoru (3 + 4 vs 1 + 2)	4,00973	2,7892–5,7643	p < 0,00001	2,85566	1,8616–4,3806	p < 0,00001 ²
pohlaví (muž vs žena)	1,38315	0,9849–1,9425	p = 0,65642	1,64377	1,1377–2,3750	p = 0,00695
velikost tumoru (nad 70 mm vs do 70 mm)	5,83938	3,6390–9,3721	p < 0,00001 ²	4,25446	2,3771–7,6144	p < 0,00001
typ primární operace ¹ (nefrektomie vs nefron. š. techniky)	17,12441	5,4514–53,79262	p < 0,00001 ²	5,83172	3,0587–11,1187	p < 0,00001

Poznámky a vysvětlivky: ¹nefrektomie je indikována pro vyšší stadia, proto je tento údaj orientační, ²tyto parametry byly statisticky významnými ve vztahu k OS(ds) a/nebo DFS v mnohorozměrné analýze, CI – Confidence Interval, 95% rozmezí, HR – Hazard Ratio, NS – nestanoveno HR, více proměnných

souboru pacientů, tak i u podskupiny pacientů I. stadia. Tyto výsledky jsou jistě podmíněny skutečností, že nefrektomie se provádí u pokročilejších primárních tumorů, tedy nádorů s horší prognózou! V mnohorozměrné analýze byla prokázána statisticky významná prognostická hodnota těchto parametrů: velikost primárního tumoru (cut-off 70 mm), postižení uzlin, přítomnost metastáz a přítomnost sarkomatoidních úseků.

Pokud jsme hodnotili vztah výše uvedených parametrů k DFS, prokázali jsme v jednorozměrné analýze statisticky významnou závislost následujících parametrů: klinické stadium onemocnění (porovnání I., II. a III. klin. stadia; ve prospěch nižších stadií; p < 0,00001), velikost primárního tumoru (cut-off hra-

nice 70 mm; ve prospěch menších nádorů; p < 0,00001), postižení uzlin (N1 + N2 vs N0; ve prospěch bez postižení uzlin; p = 0,00005), přítomnost eozinofilních granulací (ve prospěch jejich nepřítomnosti; p = 0,02006), lymfocytární infiltrace (ve prospěch jejich nepřítomnosti; p = 0,03024) a sarkomatoidních úseků (ve prospěch jejich neprokázání, p < 0,00001) a grade tumorů (porovnání grade 1 + 2 vs 3 + 4; ve prospěch 1 + 2, p < 0,00001, graf 2B) a pohlaví (ve prospěch ženského pohlaví; p = 0,00695). Způsob operačního výkonu – nefrektomie vs nefron šetřící techniky – opět dosáhl statistické významnosti jak v celém souboru, tak i pro pacienty I. stadia, ale výsledky jsou nejspíše opět podmíněny skutečností, že nefrektomie se provádí

u pokročilejších primárních tumorů, které mají horší prognózu. V mnohorozměrné analýze jsme prokázali statistickou závislost mezi DFS a přítomností sarkomatoidních úseků, mezi ostatními sledovanými parametry a DFS jsme neprokázali statisticky významný vztah.

Pohlaví pacientů a lymfocytární infiltrace tumoru neměly statisticky významný vliv na OS(ds), a to jak v jednorozměrné, tak v mnohorozměrné analýze. Výsledky vztahu sledovaných parametrů na OS(ds) a DFS jsou v tab. 4.

Systémová léčba první a druhé linie ve vztahu k času do progresse onemocnění a celkovému přežití

První linii systémové léčby dostalo v našem souboru celkem 205 pacientů,

Tab. 5. Výsledky celkového přežití (OS) u pacientů s inoperabilním či metastatickým RCC.

Skupiny pacientů	OS (ds)	medián (měsíce)	
		OS (ds-m)	OS (ds-st)
inoperabilní či diseminovaní (mRCC) – celkem	55,5	29,5	26,1
mRCC – bez léčby	28,1	17,8	–
mRCC léčení jen imunoterapií	29,7	20,4	19,8
mRCC léčení jen cílenou terapií	111,1	37,3	27,4

Vysvětlivky: OS – celkové přežití, (ds) – ve vztahu k nemoci, (ds-m) – ve vztahu k nemoci od vzniku metastáz (ds-st) – ve vztahu k nemoci od zahájení systémové léčby

Tab. 6. Výsledky TTP a OS u vybraných podskupin pacientů.

Skupiny pacientů	medián (měsíce)			
	TTP	OS (ds)	OS (ds-m)	OS (ds-st)
mRCC léčení sunitinibem v první linii	10,8	160,8	43,7	27,4
mRCC léčení sorafenibem v první linii	6,3	*	*	*
mRCC léčení sunitinibem v druhé linii	5,5	55	40,6	22,9
mRCC léčení sorafenibem v druhé linii	5	56,8	33,9	20,2
mRCC léčení imunoterapií v první linii	5,2	49,9	32,6	27

Vysvětlivky: TTP – čas do progresu, OS – celkové přežití, (ds) – ve vztahu k nemoci, (ds-m) – ve vztahu k nemoci od vzniku metastáz (ds-st) – ve vztahu k nemoci od zahájení systémové léčby, * neurčeno – malé počty pacientů

počty pacientů s konkrétními léčebnými preparáty jsou uvedené v tab. 2. Tuto léčbu absolvovali pacienti s inoperabilním či metastatickým RCC. Tab. 5 ukazuje mediány jednotlivých OS: OS(ds), OS(ds-m) a OS(ds-st). Mediány OS(ds-m) – tedy časový interval mezi datem zjištěných metastáz a datem úmrtí pacienta v důsledku renálního karcinomu – byly ve skupině pacientů léčených pouze cílenou terapií nebo imunoterapií 37,3 měsíce, resp. 20,4 měsíce, neléčení pacienti (pacienti s BSC) měli medián OS(ds-m) 17,8 měsíce. Mediány OS(ds-st) – interval mezi datem zahájení systémové léčby a datem úmrtí pacienta na základní onemocnění – byly ve skupině jen s cílenou terapií a jen imunoterapií 27,4 měsíce, resp. 19,8 měsíce. Následně jsme ještě provedli subanalýzu skupiny léčených pacientů s mRCC, spočítali jsme mediány TTP a OS (ds, ds-m, ds-st) pro podskupiny pacientů léčených v první linii sunitinibem, sorafenibem a imunoterapií, ve druhé linii pak sunitinibem a sorafenibem. Vzhledem k tomu, že sorafenib byl aplikován jen 7 pacientům v rámci první linie, nebyly mediány OS u těchto pacientů počítány. Z podobného důvodu jsme neanalyzovali mediány OS u imunoterapie ve druhé linii, tuto léčbu dostalo jen 9 pacientů. Výsledky ukazuje tab. 6. Mediány TTP v rámci první linie léčby pro sunitinib, sorafenib a imunoterapii byly 10,8 měsíce, 6,3 měsíce a 5,2 měsíce, mediány OS(ds-st) pro sunitinib a imunoterapii pak 27,4 měsíce a 27 měsíců.

Aplikace prognostického modelu dle Henga, analýzy přežití

Při aplikaci Hengova prognostického modelu jsme pacienty s cílenou terapií

rozdělili do 3 skupin dle přítomnosti rizikových faktorů. V rámci první linie cílené terapie (celkem 78 pacientů) bylo ve skupině s dobrou, střední a špatnou prognózou 26, resp. 46 a 6 pacientů, v rámci druhé linie cílené terapie (celkem 107 pacientů) pak 20, 77 a 10 pacientů. Tři a více linií paliativní systémové léčby mělo celkem 64 pacientů. Podrobně v tab. 2. Protože ve skupinách se špatnou prognózou byly nízké počty pacientů (první linie – 6 pacientů, druhá linie – 10 pacientů), sloučili jsme pro další analýzy skupiny se špatnou a střední prognózou do jedné skupiny. Poté jsme analyzovali křivky přežití pro jednotlivé linie léčby a pravděpodobnosti 2letého přežití – 2letý OS(ds-st). Skupina pacientů s dobrou prognózou měla pravděpodobnost 2letého OS(ds-st) v rámci první linie léčby 76,1 %, skupina se střední a špatnou prognózou 41,4 % ($p = 0,00277$, graf 3A). Pokud zhodnotíme všechny pacienty s cílenou léčbou bez ohledu na to, zda se jedná o první nebo druhou linii, je odhad 2letého OS(ds-st) 73,3 % ve skupině s dobrou prognózou, ve skupině střední a špatné prognózy dosahuje pravděpodobnost 2letého OS(ds-st) 39 % ($p = 0,0020$, graf 3B).

Diskuze

Přestože ČR patří k zemím s nejvyšším výskytem renálního karcinomu ve světě, v českém odborném písemnictví chybí publikace, které by analyzovaly situaci u pacientů s RCC v takovém rozsahu jako naše práce. Retrospektivní kohortní analýza může přitom poskytnout celou řadu údajů užitečných pro klinickou praxi. V naší práci jsme se za-

měřili na provedení základní epidemiologické a klinicko-patologické charakterizace konsektivního souboru čítajícího 544 pacientů. Získané údaje jsme využili k validaci jednotlivých již známých i potenciálních prediktorů a vybraných multifaktoriálních prognostických systémů, které byly původně vytvořeny na jiných populacích, a to jak pro lokalizované (SSIGN, UISS), tak pro metastatické onemocnění (Hengův prognostický model, MSKCC prognostické skóre) [6–12].

Prognóza pacientů s RCC je obtížně predikovatelná. Z klasických prediktorů určují prognózu pacientů nejlépe staging onemocnění (dle TNM) a nukleární grading nádorů, nicméně uvnitř jednotlivých skupin existuje stále výrazná heterogenita v přežívání [15]. O určení hranice (cut-off) rozměru primárního nádoru spojeného s lepší, resp. horší prognózou pacientů, se stále vedou diskuze, což se odráží i ve změnách TNM klasifikace. Antonelli et al provedli analýzu 642 pacientů, pacienti s tumorem ≥ 4 cm měli významně kratší DFS [16]. Na druhou stranu Bedke et al doporučují hranici 7 cm jako cut-off pro zvýšené riziko pozdějšího návratu onemocnění [17]. V našem souboru jsme testovali prognostický význam pro hranici 7 cm, který jsme potvrdili, a to jak pro riziko relapsu onemocnění, tak pro celkové přežití. Postižení uzlin a vyšší nukleární grade (3 + 4) nádorů byly v našem souboru asociovány s kratším OS i DFS. Dělení rozsahu onemocnění na N1 nebo N2 nemá ani dle našich poznatků význam, vliv na přežití je podobný. Tuto skutečnost potvrdili i jiní autoři a byla zohledněna i v revizi 7. vydání TNM klasifikace v roce 2011 [4,14,18,19].

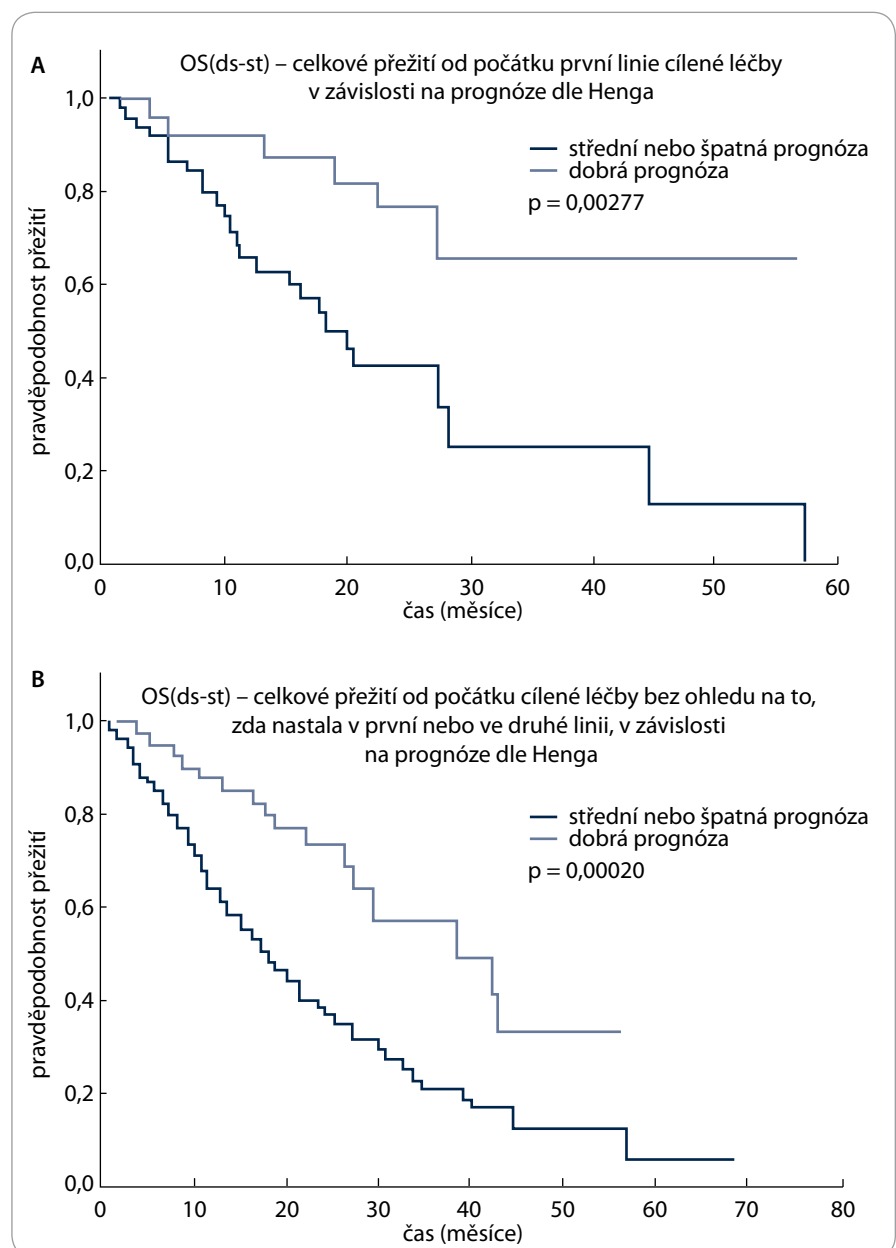
Pro pacienty s metastatickým RCC existuje větší počet prognostických modelů predikujících přežívání s touto chorobou, nicméně jednoznačné silné prediktivní faktory ve vztahu k cílené léčbě popsány dosud nebyly. Prognostické modely se u mRCC navíc stále vyvíjejí, a to jak v závislosti na narůstajících poznatcích o RCC, tak na možnostech léčby dostupné v dané době. Nejznámějším prognostickým systémem je MSKCC prognostické skóre (kritéria dle Motzera), které bylo prvně publikováno v roce 1999, přičemž jeho poslední aktualizace z roku 2008 zahrnovala 10 rizikových faktorů: elevace LDH, alkalické fosfatázy, korigovaného vápníku, trombocytů, snížený hemoglobin, snížený KPS, přítomnost nefrektomie, počet metastatických míst, přítomnost jaterních a plicních metastáz a dobu od diagnózy do léčby pacienta [8–11]. V naší práci jsme validovali Hengův prognostický model, který je v současnosti v klinické praxi nejužívanější (podrobně viz výše) [12]. Naše výsledky dosaženého celkového přežití a pravděpodobnost 2letého celkového přežití jsou srovnatelné s daty publikovanými Hengem et al (viz úvod). Bohužel slabinou naší analýzy je příliš heterogenní populace a z toho vyplývající nízké počty pacientů ve srovnávaných kategoriích. Abychom mohli analýzy přežití provést, museli jsme sloučit pacienty ve středním a vysokém riziku, což mohlo dále zkreslit naše výsledky.

V rámci validace jednotlivých prognostických markerů jsme se zaměřili zejména na dosud známé histopatologické prediktory: přítomnost eozinofilních granulací v cytoplazmě, lymfocytární infiltrace v nádorech a projevy sarkomatoidní transformace. Přítomnost eozinofilních granulací v cytoplazmě maligních buněk v našem souboru skutečně korelovala jak s kratším OS, tak i DFS, což je v souladu s dosud publikovanými pracemi. V minulosti byl dokonce jedním z histologických podtypů RCC i granulární renální karcinom. Vymezení uvedené podjednotky z části zřejmě reflektovalo i její odlišné klinické chování. Výskyt eozinofilních granulací však není typický jen pro jednu entitu RCC, nacházíme je jak u světlobuněčného, tak i u papilárního nebo chromofobního

RCC; jejich přítomnost byla potvrzena i u onkocytomů a obecně u karcinomů s vyšším gradem [20–22]. Transformace je známkou dediferenciace nádoru. V našem souboru byla přítomna u 4,8 % pacientů a statisticky významně korelovala s horší prognózou pacientů. Data jsou ve shodě s prací Kima et al, v níž autoři popisují výskyt sarkomatoidních změn u 4,6 % pacientů s CCRCC (u papilárního podtypu pak u přibližně 6 % pacientů), jejich přítomnost taktéž souvi-

sela s horším přežíváním pacientů [23]. Na druhou stranu jsme nepotvrdili vliv přítomnosti lymfocytární infiltrace v nádoru na OS. Existují přitom práce, které prokazují její negativní význam pro uvedený parametr přežití, svou metodikou se však vzájemně liší [24]. Například Bromwich et al zkoumali přítomnost T lymfocytů, naše práce hodnotila lymfocytární populaci jako celek.

Při hodnocení výsledků léčby (OS a TTP) pacientů léčených imunoterapií,



Graf 3 A, B. Křivky přežití (celkové přežití ve vztahu k onemocnění od započetí cílené léčby v závislosti na prognóze dle Henga, A – od počátku první linie cílené léčby, B – bez ohledu na to, zda cílená terapie nastala v první nebo druhé linii).

sunitinibem a sorafenibem jsme dosáhli podobných výsledků jako v randomizovaných studiích fáze III – Motzer et al, Escudier et al [25,26]. Srovnáváme-li naše výsledky se zahraničními studii, je nutné mít vždy na zřeteli, že cílená terapie RCC byla v ČR do roku 2011 podávána zejména u pacientů předléčených imunoterapií (61,5 % v ČR) [2]. Bohužel náš soubor neumožňoval zhodnocení sledovaných prognostických markerů pro prediktivní účely. Z tohoto pohledu byl příliš heterogenní, a jednotlivé podskupiny proto nedosahovaly potřebného počtu pacientů. Data z retrospektivních studií však ukazují, že možnými potenciálními prediktivními faktory mohou být nežádoucí účinky cílené terapie: arteriální hypertenze, hand-foot syndrom a hypothyreóza [27–30].

Závěr

Analyzovali jsme soubor pacientů s renálním karcinomem diagnostikovaným a/nebo léčeným v jednom zdravotnickém zařízení. Získaná epidemiologická a klinicko-patologická data jsou v souladu s dosud publikovanými pracemi. U pacientů s mRCC byl jednoznačně patrný přínos cílené terapie ve srovnání s imunoterapií a BSC. Prokázali jsme prognostický význam následujících faktorů: velikost primárního nádoru, postižení uzlin, klinické stadium, přítomnost eozinofilních granulací a sarkomatoidních úseků v histopatologickém preparátu. V případě prognostických modelů lze v našich podmínkách u pacientů s mRCC úspěšně aplikovat Hengův prognostický model. Uvedené prognostické markery pak lze využít k diferencovanému přístupu k pacientům s RCC, a to jak pro stanovení plánu sledování pacienta po chirurgické léčbě, tak i k indikaci cílené

léčby [3]. Náš soubor pacientů však toto zhodnocení neumožňoval.

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita 2005. [cit. 2013-3-25]. <http://www.svod.cz>.
2. Poprach A, Bortlíček Z, Büchler T et al. Patients with advanced and metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapy in the Czech Republic: twenty cancer centres, six agents, one database. *Med Oncol* 2012; 29(5): 3314–3320.
3. Escudier B, Eisen T, Porta C et al. ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii65–vii71.
4. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Kidney cancer V.2.2012 [online]. *J Natl Compr Cancer Netw* 2012. [cit. 2012-10-16]. www.nccn.org.
5. Nanus DM, Garino A, Milowsky MI et al. Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* 2004; 101(7): 1545–1551.
6. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003; 97(7): 1663–1671.
7. Patard JJ, Kim HL, Lam JS et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004; 22(16): 3316–3322.
8. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2530–2540.
9. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20(1): 289–296.
10. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22(3): 454–463.
11. Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2008; 113(7): 1552–1558.
12. 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.
13. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228–247.
14. Sobin LH, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. UICC International Union Against Cancer 6th Ed. Wiley-Blackwell 2002, česká verze 2004: 161–166.
15. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6(7): 655–663.
16. Antonelli A, Zani D, Cozzoli A et al. Nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy in the treatment of renal cell carcinoma up to 7 cm. *Urologia* 2007; 74(3): 173–179.
17. Bedke J, Pritsch M, Buse S et al. Prognostic stratification of localized renal cell carcinoma by tumor size. *J Urol* 2008; 180(1): 62–67.
18. Moch H, Artibani W, Delahunt B et al. Reassessing the current UICC/AJCC TNM staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009; 56(4): 636–643.
19. Karakiewicz PI, Trinh QD, Bhojani N et al. Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease: prognostic indicators of disease-specific survival. *Eur Urol* 2007; 51(6): 1616–1624. Epub 2006 Dec 14.
20. Yang XJ, Takahashi M, Schafner KT et al. Does granular cell renal cell carcinoma exist? Molecular and histological reclassification. *Histopathology* 2007; 50(5): 678–680.
21. Kanamaru H, Mori H, Sasaki M et al. Histologic characteristics of renal cell carcinomas with lymph node metastasis. *Int J Urol* 1997; 4(5): 451–455.
22. Podhola M. Karcinom ledvin dospělých. *Onkologie* 2009; 3(2): 80–82.
23. Kim H, Cho NH, Kim DS et al. Genitourinary Pathology Study Group of the Korean Society of Pathologists. Renal cell carcinoma in South Korea: a multicenter study. *Hum Pathol* 2004; 35(12): 1556–1563.
24. Bromwich EJ, McArdle PA, Canna K et al. The relationship between T-lymphocyte infiltration, stage, tumour grade and survival in patients undergoing curative surgery for renal cell cancer. *Br J Cancer* 2003; 89(10): 1906–1908.
25. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3584–3590. Epub 2009 Jun 1.
26. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(20): 3312–3318.
27. Bono P, Rautiola J, Utriainen T et al. Hypertension as predictor of sunitinib treatment outcome in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 2011; 50(4): 569–573. Epub 2011 Jan 5.
28. Puzanov I, Michaelson MD, Cohen DP et al. Evaluation of hand-foot syndrome (HFS) as a potential biomarker of sunitinib (SU) efficacy in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl 7); abstr e21113.
29. Schmidinger M, Vogl UM, Bojic M et al. Hypothyroidism in patients with renal cell carcinoma: blessing or curse? *Cancer* 2011; 117(3): 534–544. doi: 10.1002/cncr.25422. Epub 2010 Sep 15.
30. Poprach A, Pavlik T, Melichar B et al. Czech Renal Cancer Cooperative Group. Skin toxicity and efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: a national registry-based study. *Ann Oncol* 2012; 23(12): 3137–3143. Epub 2012 Jun 13.