

**Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**DISERTAČNÍ PRÁCE**

**Petr Hoffmann**

**2014**

**Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

Doktorský studijní program  
**Radiologie**

**Perkutánní radiofrekvenční ablace v léčbě nádorů ledviny**

**Percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of the renal tumors**

**MUDr. Petr Hoffmann**

Školitel: Prof. MUDr. Antonín Krajina, CSc.

Hradec Králové, 2014

Obhajoba dne: .....

**Prohlášení:**

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

**Hradec Králové, 31. ledna 2014**

MUDr. Petr Hoffmann

## **Poděkování**

**MUDr. Petru Dvořákovi, Ph.D.**, vedoucímu lékaři chirurgické části Radiologické kliniky LF a FN v Hradci Králové, který mi dal možnost věnovat se pod svým vedením a poté samostatně nevasculárním intervenčním výkonům, za jeho vstřícný přístup a ochotu probrat v každodenním shonu jakýkoliv problém s vtipem a šarmem sobě vlastním.

**Prof. MUDr. Antonínu Krajinovi, CSc.**, přednostovi Radiologické kliniky LF a FN v Hradci Králové, mému školiteli v druhé části postgraduálního studia, za mnohé důležité rady a vytvoření potřebného intenzivního tlaku ve finální fázi tvorby dizertační práce.

**Kolektivu lékařů Urologické kliniky LF a FN v Hradci Králové**, pod vedením Doc. MUDr. Petra Morávka, CSc. do roku 2010 a poté až k dnešnímu dni pod vedením Doc. MUDr. Miloše Brod'áka, Ph.D., za poskytnutí veškeré lůžkové i ambulantní péče pro dostatečně velký počet společně indikovaných a léčených pacientů.

**Kolektivu lékařů Kliniky Anesteziologie, Resuscitace a Intenzivní medicíny LF a FN v Hradci Králové**, pod vedením Prof. MUDr. Vladimíra Černého, Ph.D., FCCM. do roku 2013 a poté až k dnešnímu dni pod vedením MUDr. Tomáše Suchého, za péči věnovanou pacientům během vlastních výkonů a v blízkém pozákladovém období.

**MUDr. Zdeňku Vackovi**, lékaři Radiologické kliniky LF a FN v Hradci Králové, za uvedení do tajů nevasculárních intervenčních zákroků a za rozvoj chirurgického vnímání nemocničního prostředí.

**MUDr. Janu Raupachovi, Ph.D.**, lékaři Radiologické kliniky LF a FN v Hradci Králové, mému školiteli v úvodních třech letech postgraduálního studia, za podporu během tohoto časového úseku.

**MUDr. Zdeňku Bělobrádkovi, Ph.D., MUDr. Ondřeji Rencovi, Ph.D. a MUDr. Martinu Slaninovi, Ph.D.**, lékařům Radiologické kliniky LF a FN v Hradci Králové, za mnoho cenných rad týkajících se konečné úpravy textu.

**RNDr. Evě Čermákové**, z Oddělení výpočetní techniky LF v Hradci Králové, za velmi významnou pomoc při statistickém zpracování výsledků.

Last but not least **Mgr. et Mgr. Martině Hoffmannové**, za úpravu cizojazyčných částí textu, jeho korektury a za letitou obrovskou dávkou trpělivosti, která mnohokrát přesáhla rámec tolerance obvyklé lékařské partnerky.



## Obsah

Prohlášení.....	3
Poděkování.....	4
Obsah.....	5
Použité zkratky.....	7
1. Úvod do problematiky.....	9
1.1. Nádory ledvin dospělého věku.....	9
1.1.1. Rozdělení.....	9
1.2. Karcinom ledviny.....	10
1.2.1. Epidemiologie.....	10
1.2.2. Etiologie a patogeneza.....	11
1.2.3. Klasifikace.....	13
1.2.4. Klinický obraz.....	22
1.2.5. Prognostické faktory.....	23
1.2.6. Biologický potenciál.....	32
1.2.7. Diagnostika.....	31
1.2.8. Léčba.....	36
1.2.8.1. Chirurgická léčba.....	36
1.2.8.2. Tkáňové destrukční techniky.....	38
1.2.8.3. Onkologická léčba.....	39
1.2.8.4. Aktivní sledování.....	41
2. Cíle disertační práce.....	42
3. Soubor nemocných, metoda a statistická analýza.....	43
3.1. Charakteristika souboru nemocných.....	43
3.2. Technika výkonu.....	44
3.3. Recidivy a reintervence.....	47
3.4. Statistické zpracování dat.....	49
4. Výsledky.....	48
4.1. Doba sledování a úspěšnost radiofrekvenční ablace.....	50
4.2. Přežívání nemocných.....	52
4.3. Komplikace a jejich řešení.....	53
5. Diskuse.....	56
6. Závěr.....	60
7. Literatura.....	61

Přílohy.....76

## Použité zkratky

AML	angiomyolipom
AS	aktivní sledování (Active Surveillance)
aPTT	aktivovaný parciální tromboplastinový čas (activated Partial Tromboplastine Time)
ASA	stupnice stanovující míru rizika celkové anestezie (American Society of Anesthesiologists)
BMI	index tělesné hmoty (Body Mass Index)
CA-IX	karboanhydráza IX
CDC	karcinom ze sběrných kanálků (Collecting Duct Carcinoma)
cm	centimetr
CNS	centrální nervový systém
CRCC	světlobuněčný renální karcinom (Clear Cell Renal Cell Carcinoma)
CT	výpočetní tomografie (Computerized Tomography)
DECT	výpočetní tomografie využívající dvojice zdrojů záření o rozdílných energiích (Dual Energy Computerized Tomography)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
event.	eventuálně
FNAB	tenkojehlová aspirační biopsie (Fine Needle Aspiration Biopsy)
HIFU	fokuseovaný ultrazvukový svazek o vysoké intenzitě (High Intensity Focused Ultrasound)
HLRCC	hereditární leiomyomatoza sdružená s renálním karcinomem (Hereditary Leiomyoma and Renal Cell Carcinoma syndrome)
HPRC	hereditární papilární renální karcinom (Hereditary Papillary Renal Carcinoma)
HU	Hounsfieldova jednotka (Hounsfield Unit)
ChRCC	chromofobní renální karcinom (Chromophobe Renal Cell Carcinoma)
IL-2	interleukin-2
INF $\alpha$	interferon alfa
INR	mezinárodní normalizovaný poměr (International Normalized Ratio)
IRE	ireverzibilní elektroporace (IReversible Electroporation)
KARIM	Klinika Anesteziologie, Resuscitace a Intenzivní Medicíny
LITT	tkáňová destrukční technika využívající laser (Laser Induced Thermal Therapy)
mm	milimetr
MR	magnetická rezonance (Magnetic Resonance)
MRCC	medulární renální karcinom (Medullary Renal Cell Carcinoma)
mRCC	metastatický renální karcinom (metastatic Renal Cell Carcinoma)

mTOR kináza	enzym receptoru pro rapamycin savců (mammalian Target Of Rapamycin)
MWA	mikrovlnná ablace (MicroWave Ablation)
např.	například
NSS	ledvinu šetřící operace (Nephron Sparing Surgery)
PET/CT	pozitronová emisní tomografie kombinovaná s výpočetní tomografií
PFS	doba přežití bez progresu základního nádorového onemocnění (Progression-Free Survival)
PRCC	papilární renální karcinom (Papillary Renal Cell Carcinoma)
RCC	karcinom z ledvinových buněk (Renal Cell Carcinoma)
RFA	radiofrekvenční ablace (RadioFrequency Ablation)
RLA	retroperitoneální lymfadenektomie
TNM	klasifikace nádorových onemocnění, zohledňující rozsah primárního tumoru (T), postižení lymfatických uzlin (N) a metastáz (M)
tzv.	takzvaně
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky
vč.	včetně
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VHL	Von Hippel-Lindauova choroba
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)
WHR	poměr obvodu pasu a boků (Waist to Hip Ratio)

# 1. ÚVOD DO PROBLEMATIKY

## 1.1. Nádory ledvin dospělého věku

### 1.1.1. Rozdělení

Skupina nádorů ledvin byla ještě donedávna považována za poměrně homogenní a úzkou, s jasnými hranicemi histologické povahy. Nicméně v posledním desetiletí a s rozvojem molekulárně genetických poznatků bylo prokázáno, že se jedná o značně rozmanitou skupinu tumorů rozdílné histologické a potažmo biologické povahy. Nádory ledvin jsou řazeny podle WHO klasifikace, která vešla v platnost v roce 2004 a je pravidelně revidována, Tato klasifikace nahradila předchozí WHO klasifikaci vycházející z Heidelberské verze z roku 1997 [1 - 3].

Table 1 – WHO classification of kidney tumors

<b>Familial renal cancer</b>	<b>Familiární karcinom ledviny</b>
<b>Renal cell tumors</b>	<b>Nádory z renálních buněk</b>
<b>Malignant</b>	<b>Maligní</b>
Clear cell renal cell carcinoma	světlobuněčný karcinom
Multilocular clear cell renal cell carcinoma	multilokulární světlobuněčný karcinom
Papillary renal cell carcinoma	papilární karcinom
Chromophobe renal cell carcinoma	chromofobní karcinom
Carcinoma of the collecting ducts of Bellini	karcinom ze sběrných kanálků
Renal medullary carcinoma	medulární karcinom
Xp11 translocation carcinomas	karcinom asociovaný s translokací Xp11.2 chromozomu
Carcinoma associated with neuroblastoma	karcinom asociovaný s neuroblastomem
Mucinous tubular and spindle cell carcinoma	mucinozní, tubulární a vřetenobuněčný karcinom
Renal cell carcinoma unclassified	neklasifikovatelný karcinom
<b>Benign</b>	<b>Benigni</b>
Papillary adenoma	papilární adenom
Oncocytoma	onkocytom
<b>Metanephric tumors</b>	<b>Metanefrické nádory</b>
Metanephric adenoma	metanefrický adenom
Metanephric adenofibroma	metanefrický adenofibrom
Metanephric stromal tumors	metanefrické stromální nádory
<b>Mixed mesenchymal and epithelial tumors</b>	<b>Směšené mezenchymální a epiteliální nádory</b>
Cystic nephroma	cystický nefrom
Mixed epithelial and stromal tumor	smíšený epiteliální a stromální nádor
Synovial sarcoma	synoviální sarkom
<b>Nephroblastic tumors</b>	<b>Nefroblastické nádory</b>
Nephrogenic rests	nádory zbytků renálního blastému
Nephroblastoma	nefroblastom (Wilmsův tumor)
Cystic partially differentiated nephroblastoma	cystický částečně diferencovaný nefroblastom
<b>Neuroendocrine tumors</b>	<b>Neuroendokrinní nádory</b>
Carcinoid	karcinoid
Neuroendocrine carcinoma	neuroendokrinní karcinom
Primitive neuroectodermal tumor	primitivní neuroektodermální nádor
Neuroblastoma	neuroblastom
Phaeochromocytoma	feochromocytom
<b>Other tumors</b>	<b>Ostatní nádory</b>
Mesenchymal tumors	mezenchymální nádory
Haematopoietic and lymphoid tumors	hematologické a lymfatické nádory
Germ cell tumors	nádory ze zárodečných buněk
Metastatic tumors	metastázy

Obr. 1. WHO klasifikace nádorů ledvin (1, 2).

Již při pohledu na rozdělení nádorů ve schématickém znázornění (Obr. 1) [1, 2] je zřejmé, že se jedná o rozsáhlou problematiku, založenou především na histologických a molekulárně genetických principech. Toto WHO rozdělení je koncipováno především podle přiřazení nádorového procesu k druhu tkáně ledviny, ze které tumor vznikl. Přesné určení výchozího buněčného typu je často obtížné, hlavně kvůli rozdílnému biologickému potenciálu, míry podobnosti s původní tkání a diferenciací.

## **1.2. Karcinom ledviny**

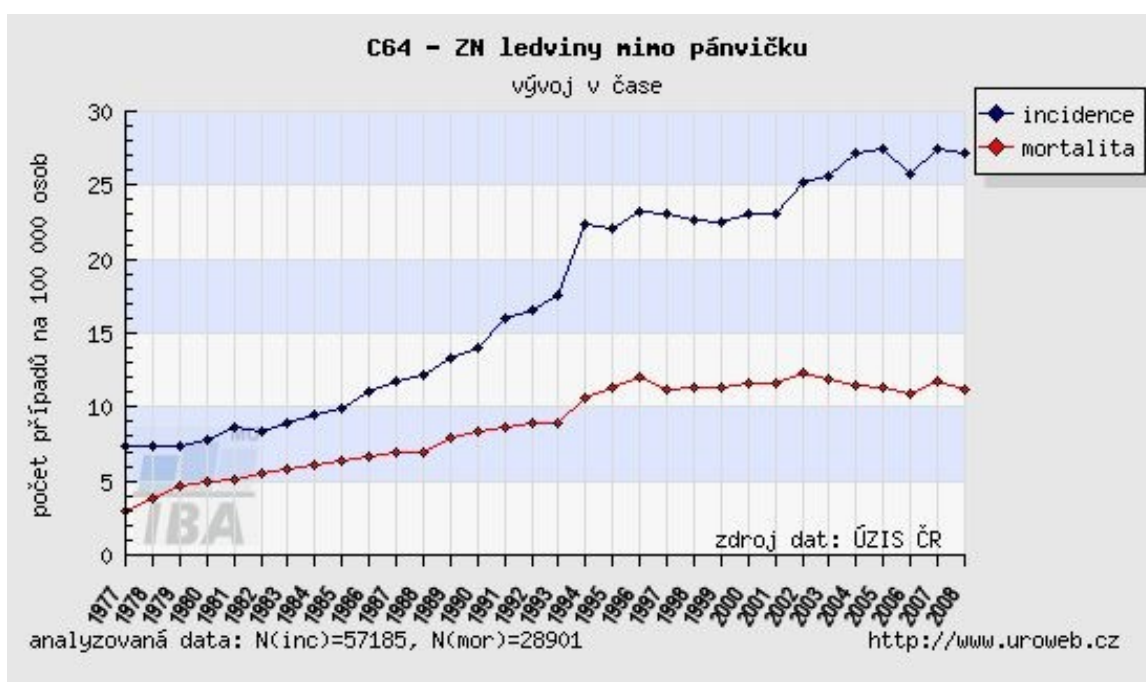
### **1.2.1. Epidemiologie**

Nádory ledvin tvoří 2 až 3 % všech nádorů. Nejzásadnější roli mezi všemi tumorozními afekcemi ledviny hraje karcinom renálních buněk (renální karcinom, RCC – Renal Cell Carcinoma). V minulých dvou stoletích byla pro tento nádor užívána ještě dvojice označení. Paul Albert Grawitz se domníval, že tento nádor vychází podle svého vzhledu z aberantní nadledviny přítomné v ledvině a označil jej v roce 1883 jako hypernefrom. Přestože již v roce 1893 byl tento názor vyvrácen, byl tento mylný název dlouhodobě používán. Stejně tak se v našich geografických oblastech ještě někdy používá starší a méně přesný termín Grawitzův tumor. Renální karcinom tvoří 90 až 95 % všech maligních tumorů ledvin dospělého věku. Svou incidencí je mezi urologickými neoplazmi na třetím místě, za karcinomem prostaty a uroteliálními karcinomy.

Incidence karcinomu ledviny i ostatních renálních malignit u dospělých má vzestupnou tendenci. V USA bylo na začátku minulého desetiletí ročně nově diagnostikováno okolo 30 000 až 35 000 nových případů, za rok 2007 bylo již diagnostikováno celkem 51 190 nových případů [4]. V roce 2009 to již bylo 57 760 nových nálezů [5]. V roce 2011 již 60 920 nově diagnostikovaných nádorů, což odpovídá ve vztahu na 100 000 obyvatel cca 16 novým malignitám [6, 7]. V České republice je situace obdobná, tendence k vzestupu je nepochybná. V roce 1981 byla incidence 8/100 000 obyvatel a v roce 2007 27/100 000 obyvatel, což naši populaci v tomto ohledu řadí v celosvětovém měřítku na první místo mezi muži i ženami. Ročně je v České republice diagnostikováno podle statistiky ÚZIS více než 2500 nových případů zhoubných nádorů ledvin [8]. Výskyt renálního karcinomu se ve vyspělých zemích zvyšuje zhruba o 2 % ročně [9].

U většiny pacientů se tento nádor diagnostikuje ve vyšším věku, nejčastěji se objevuje mezi 50. a 70. rokem věku, průměrný věk je 55 let. Pouze necelá 2 % případů jsou objevena v průběhu prvních dvou dekád života. Dvakrát až třikrát častěji jsou postiženi muži [10, 11].

I přes nárůst detekce incidentálních nádorů menších velikostí je nadále patrný poměrně vysoký záchyt objemných expanzí vyšších stadií, což je dáno především dlouhým asymptomatickým průběhem onemocnění. Právě tyto objemné nádory udržují prakticky stabilní úroveň mortality v posledních dvou desetiletích. Mortalita karcinomu ledviny narůstala v rámci celé Evropy a zemí civilizovaného světa až do začátku devadesátých let 20. století. Od této doby se udržuje prakticky na stacionární úrovni. U mužů se v západoevropském průměru standardizovaná úmrtnost pohybuje mezi 4 až 5/100 000 obyvatel, u žen okolo 2/100 000 obyvatel [12]. V České Republice jsou k dohledání výsledky až do roku 2008, kdy se mortalita pohybovala okolo 11/100 000 obyvatel (Obr. 2).



Obr. 2. Schematické znázornění vývoje incidence a mortality renálního karcinomu v České Republice mezi roky 1977 až 2008. Zdroj dat [www.uroweb.cz](http://www.uroweb.cz) a ÚZIS.

### 1.2.2. Etiologie a patogeneza

Příčina vzniku karcinomu ledviny není jednoznačně vysvětlena. Platí zde obecně uznávaná fakta kancerogeneze. Původní tkáň pro vznik karcinomu je epitel jednotlivých tkání ledvinového parenchymu, typicky tubulů. Karcinom ledviny se vyskytuje ve dvou základních formách, sporadické (nonhereditární) a hereditární [2].

Snaha o vysvětlení rozdílů v incidenci nádorů ledvin v různých geografických oblastech rozdílnými faktory životního prostředí je zatím nedostačující. V četných studiích byla zkoumána vazba mezi výskytem renálního karcinomu a množstvím nejrůznějších vlivů. V mnoha studiích byl prokázán negativní vliv kouření, s poměrně jasně prokázaným vztahem mezi rizikem a dávkou [12, 13].

Dalším závažným faktorem je obezita, jejíž souvislost se vznikem karcinomu ledviny je nepochybná. Riziko narůstá s každým navýšením BMI, u mužů i u žen byla míra rizika prokázána i při použití jiných antropometrických parametrů, např. WHR (Waist to Hip Ratio) [14]. Jako vysoce riziková byla označena konzumace alkoholu obecně u žen a tvrdého alkoholu u mužů [8]. Dalším potvrzeným faktorem je arteriální hypertenze, riziko stoupá se zvýšením systolického i diastolického krevního tlaku [10, 13]. Dlouhodobý dialyzační program při získaném polycystickém onemocnění ledvin je též považován za prokázaný rizikový faktor pro vznik karcinomu vlastních ledvin [16]. Častější výskyt karcinomu vlastních polycystických ledvin byl prokázán i po transplantaci, což bývá důvodem pro nefrektomii [17].

Další vlivy již nejsou v literatuře zmiňovány tak často a jednoznačně, nicméně je lze vyhledat. Do této skupiny méně častých faktorů patří dlouhodobé užívání nesteroidních protizánětlivých látek neaspirinového typu a léků obsahujících fenacetin [15]. Je též publikován vztah mezi karcinomem ledviny a stavy po prodělaném zánětlivém onemocnění ledviny a také po prodělané ledvinové kolice u mužů [8]. Z pracovního prostředí se jeví jako významný rizikový faktor emise benzínových a naftových motorů.

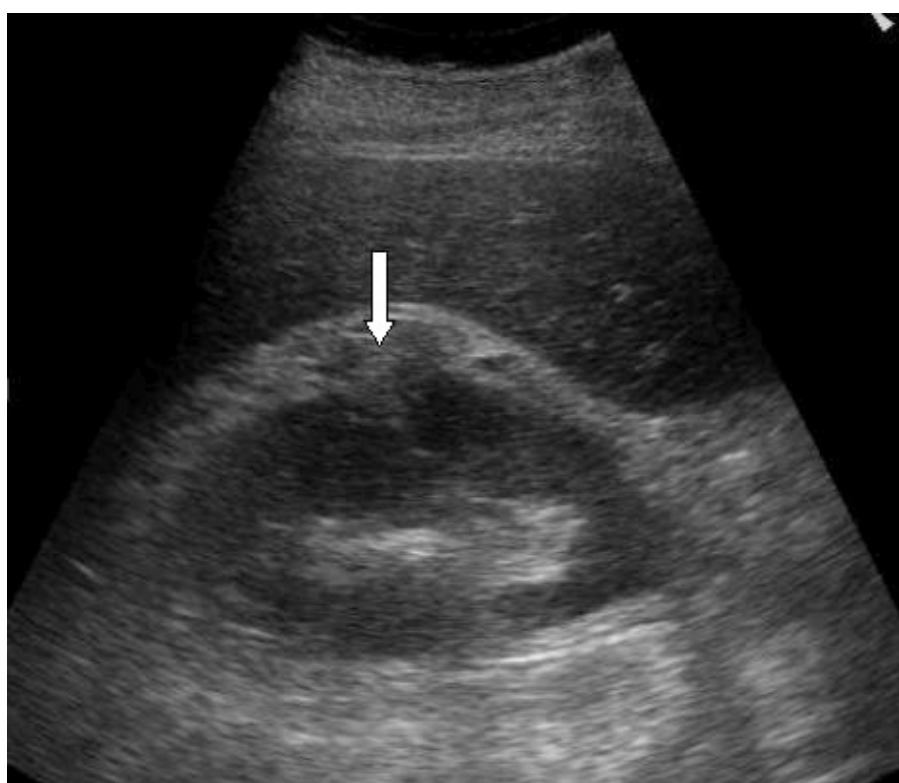
Skupina hereditárních příčin karcinomu ledviny se v čase postupně rozvíjí, stejně jako se rozšiřují poznatky technik molekulární biologie a genetiky. Pozitivní rodinná anamnéza karcinomu ledviny u příbuzného v první linii zvyšuje riziko vzniku tohoto nádoru 4,3krát [18]. Je popsáno několik geneticky determinovaných syndromů, které predisponují své nositele k některému typu nádoru ledvin. Tyto syndromy jsou zohledněny v užívané WHO klasifikaci. Z klinického hlediska jeví hereditární karcinomy tendenci být častěji bilaterální, vícečetné a objevují se v mladším věku [2].

Z těchto jednotek je nejznámější Von Hippel-Lindauova choroba (VHL) s již identifikovaným postiženým genem, nazvaným též VHL. Tento syndrom, patřící mezi fakomatózy a manifestující se především retinálními angiomy a hemangioblastomy CNS, predisponuje své nositele ke vzniku světlobuněčného karcinomu ledviny až v 45 % případů [11]. Další jednotkou je hereditární papilární renální karcinom (HPRC), u kterého jsou pacienti postiženi multifokálními a bilaterálními dobře diferencovanými papilárními karcinomy [19]. Vzácným onemocněním je tzv. Birt-Hogg-Dubé syndrom (BHDS), charakterizovaný především benigními afekcemi vlasových folikulů dominantně v oblasti hlavy, krku a horní poloviny trupu, plicními cystami s tendencí ke spontánním pneumothoraxům a zvýšeným rizikem vzniku chromofobního renálního karcinomu [20]. Další vzácnou jednotkou je hereditární leiomyomatoza sdružená s karcinomem ledviny (HLRCC), který je papilární a málo diferencovaný [19]. Je popsáno několik dalších ještě vzácnějších geneticky podmíněných onemocnění sdružených s renálním karcinomem, jejich význam je vzhledem k raritnímu výskytu nepatrný. Jiné významnější syndromy jsou spojeny s výskytem benigních nádorů ledvin, např. u tuberozní sklerozy se typicky vyskytují angiomyolipomy.



### 1.2.3. Klasifikace

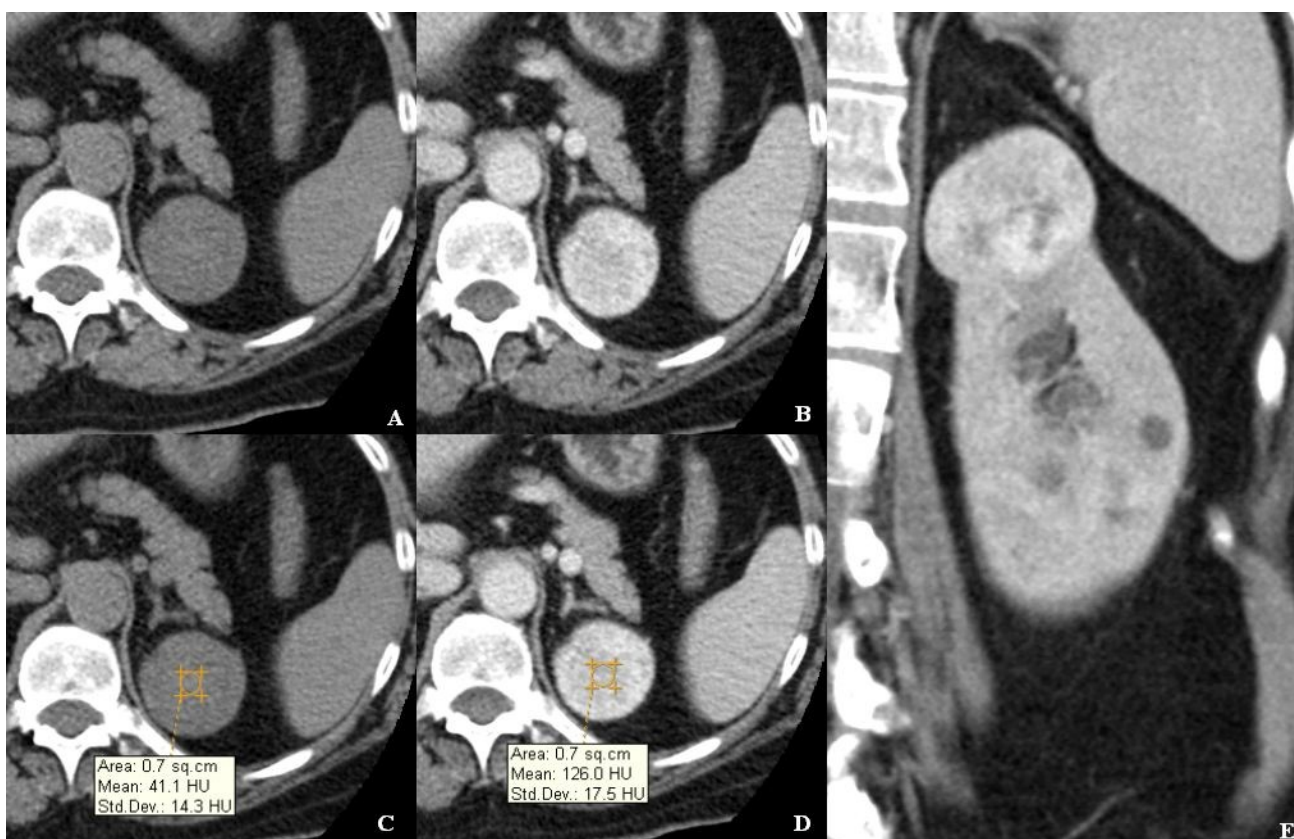
Heidelberská klasifikace jako předchůdce dnešní platné WHO klasifikace vyčlenila nefroblastom (Wilmsův tumor), jeho varianty a metastázy jiných malignit do ledvin mimo vlastní klasifikaci nádorů ledvin. Stejně tak se nádory ledvin rozdělují na skupinu vycházející z buněk parenchymu ledviny a na skupinu vycházející z buněk výstelky vývodných močových cest (nádory uroteliální). Obě skupiny mají zcela odlišnou biologickou povahu. Pro naše potřeby je zásadní klasifikace nádorů primárně vznikajících ze tkání parenchymu ledviny, včetně benigních či pseudotumorozních afekcí.



*Obr. 3. Ultrasonografický obraz pravé ledviny po chirurgickém zákroku s aplikací hemostaticky působícího materiálu. Struktura ve střední části ledviny (šipka) při neznalosti pacientovy dokumentace může imitovat nádorovou expanzi.*

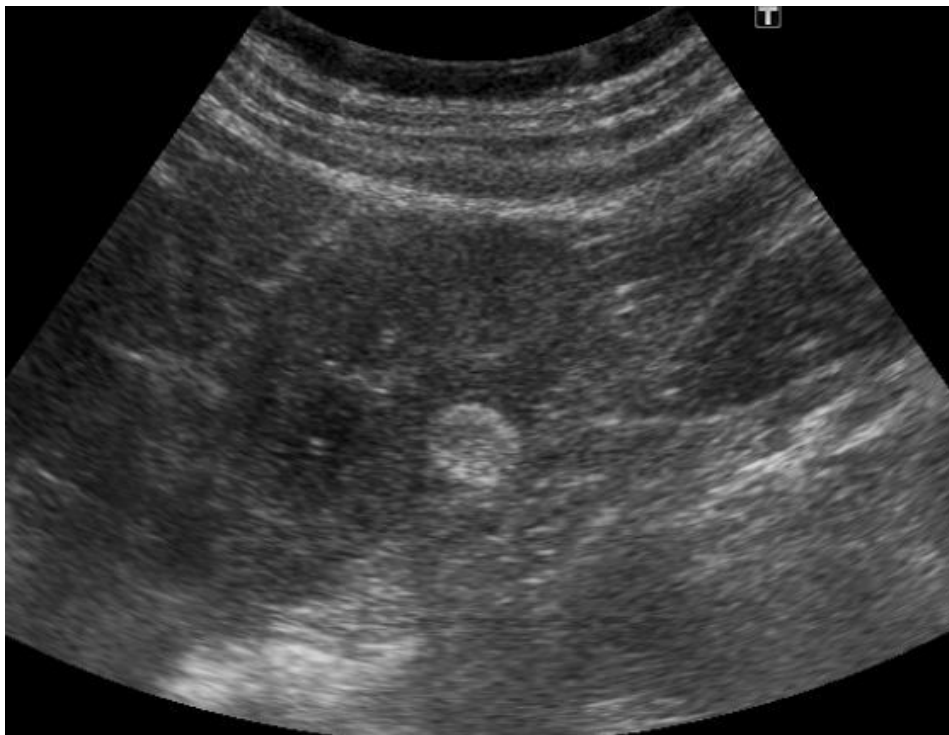
Existuje několik procesů ledvin nenádorového původu, které mohou svým tvarem a někdy i chováním věrně napodobovat tumory, především při zobrazovacích vyšetřeních. Mezi tyto léze patří vývojové anomálie jako hypertrofická Bertiniho kolumna, perzistující fetální lobulace parenchymu ledviny, přítomnost ektopické tkáně sleziny v ledvinném parenchymu (tzv. splenorenální fúze) nebo velbloudí hrb (dromedary hump), který vzniká tlakem sleziny na laterální konturu levé ledviny a je poměrně častým nálezem typicky při ultrasonografickém vyšetření [21].

I některé infekční procesy, jako je renální absces, fokální nefritida či jizevnaté deformity parenchymu, mohou napodobovat nádory. Mezi granulomatozní afekce patří především xantogranulomatozní pyelonefritida, při které granulomatozní zánětlivý infiltrát při chronické obstrukci vývodných močových cest nejprve destruuje a poté nahrazuje ledvinovou tkáň [22]. Granulomatozní charakter postižení mají též tuberkulóza či sarkoidóza. Mezi vaskulární procesy se řadí extramedulární hematopoeza, subepiteliální hematom ledvinové pánvičky typicky při antikoagulační terapii, ze stejné příčiny může vzniknout hematom také subkapsulárně. Arterio-venózní malformace může tvarově též připomínat expanzi, v její diagnostice však významně pomůže ultrasonografické vyšetření s dopplerovským mapováním toků [21]. Také některé postoperační stavy, především po traumatech ledviny, s použitím cizorodých materiálů mohou napodobovat tumory (Obr. 3).

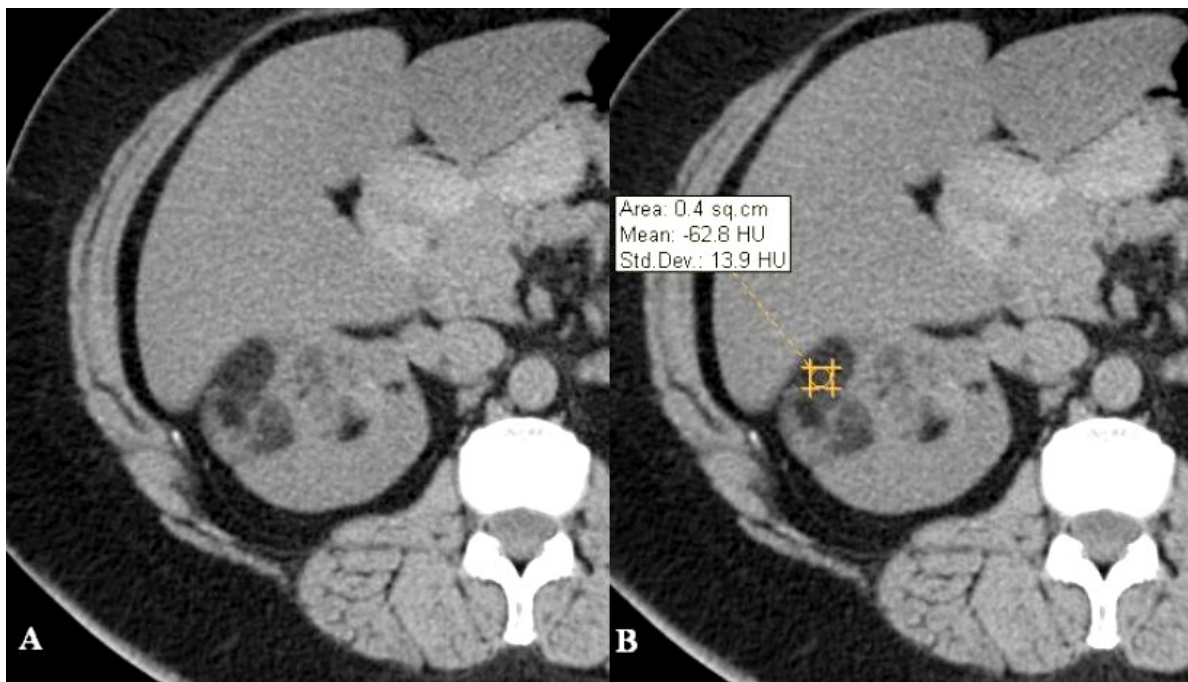


Obr. 4. Histologicky verifikovaný onkocytom v CT obraze. Mírně hypodenzní ohraničená nádorová expanze na nativním vyšetření (A, C), která se významně a homogenně opacifikuje po podání kontrastní látky intravenózně v nefrografické fázi (B, D). Expanze v koronární rovině, s naznačenou centrální jizvou (E). V zobrazených fázích je též zachycena míra opacifikace denzitometricky (nárůst z 41 HU na 126 HU).

Mezi benigní nádory ledvin se řadí onkocytom, angiomyolipom, metanefrický adenom či adenofibrom a papilární renální adenom. Onkocytom (proximální tubulární adenom) tvoří 3 až 7 % všech renálních nádorů, vychází z buněk proximálních tubulů a charakterizuje jej přítomnost velkých buněk, bohatých na mitochondrie, tzv. onkocytů [11]. Jedná se o expanzi s dobrým ohraničením až enkapsulací, která v typickém případě vykazuje na postkontrastním CT hypervaskularizaci loukořovitého charakteru směrem k centrální jizvě. Tento typický obraz však dle údajů odborné literatury lze vysledovat pouze v cca 1/3 případů a nelze jej tedy považovat za dostačující [23, 24]. Bylo zkoumáno množství různých možností, jak stanovit diagnózu předoperačně vč. bioptické verifikace a odlišit tak benigní onkocytom od renálního karcinomu, výsledky však nejsou dostatečně přesné. Některé RCC (především světlobuněčný a chromofobní typ) mohou i v histologickém obraze vykazovat onkocytární rysy (Obr. 4) [25, 27]. Diagnóza většiny onkocytomů je tedy potvrzena až při zkoumání operačního resektátu, dlouhodobě se uznává, že cca 10 % resekovaných nádorových expanzí ledviny jsou onkocytomy.



*Obr. 5. Typický ultrasonografický obraz drobného angiomyolipomu ledviny. Hyperechogenní charakter je známkou přítomnosti tukové tkáně.*



Obr. 6. Angiomyolipom v nativním CT obraze. Smíšeně denzní ohraničená nádorová formace, složená z hypodenzních i izodenzních částí (A). Vzhledem k typickým záporným naměřeným hodnotám (B, denzity jsou  $-62,8$  HU), které odpovídají tukové tkáni, je nález patognomický pro angiomyolipom. Podání kontrastní látky intravenózně nepřináší další diagnostickou informaci.

Angiomyolipom (AML) tvoří 0,3 až 3 procenta všech renálních nádorů [11]. Jedná se o mezenchymální nádor, složený z tukové tkáně, hladké svaloviny a silnostěnných krevních cév. Jeho diagnostika se opírá o ultrasonografii, která zobrazuje angiomyolipom jako ohraničenou hyperechogenní expanzi (Obr. 5). Tumor lze verifikovat pomocí CT, které nativně prokazuje hypodenzní nádor, který má na Hounsfieldově škále záporné denzity (Obr. 6). Podání kontrastní látky intravenózně a vícefázický náběr dat v tomto případě nejsou nutné. Vzhledem k přítomnosti cévní nádorové složky a velké opacifikaci může dokonce kontrastní vyšetření působit značné diagnostické rozpaky. V 80 % případů se angiomyolipomy vyskytují sporadicky, zbylých 20 % v rámci tuberozní sklerozy. Tato druhá skupina mívá často angiomyolipomy objemné, vícečetné a oboustranné. Nebezpečí angiomyolipomů tkví především v tendenci ke krvácení pro přítomnost aneurysmat či pseudoaneurysmat. Pravděpodobnost vzniku hemoragie vzrůstá s velikostí nádoru, při velikosti nad 40 mm krvácí až 60 % angiomyolipomů [11]. Významnost ostatních benigních nádorů, tedy metanefrického adenomu či adenofibromu a papilárního renálního adenomu je malá.

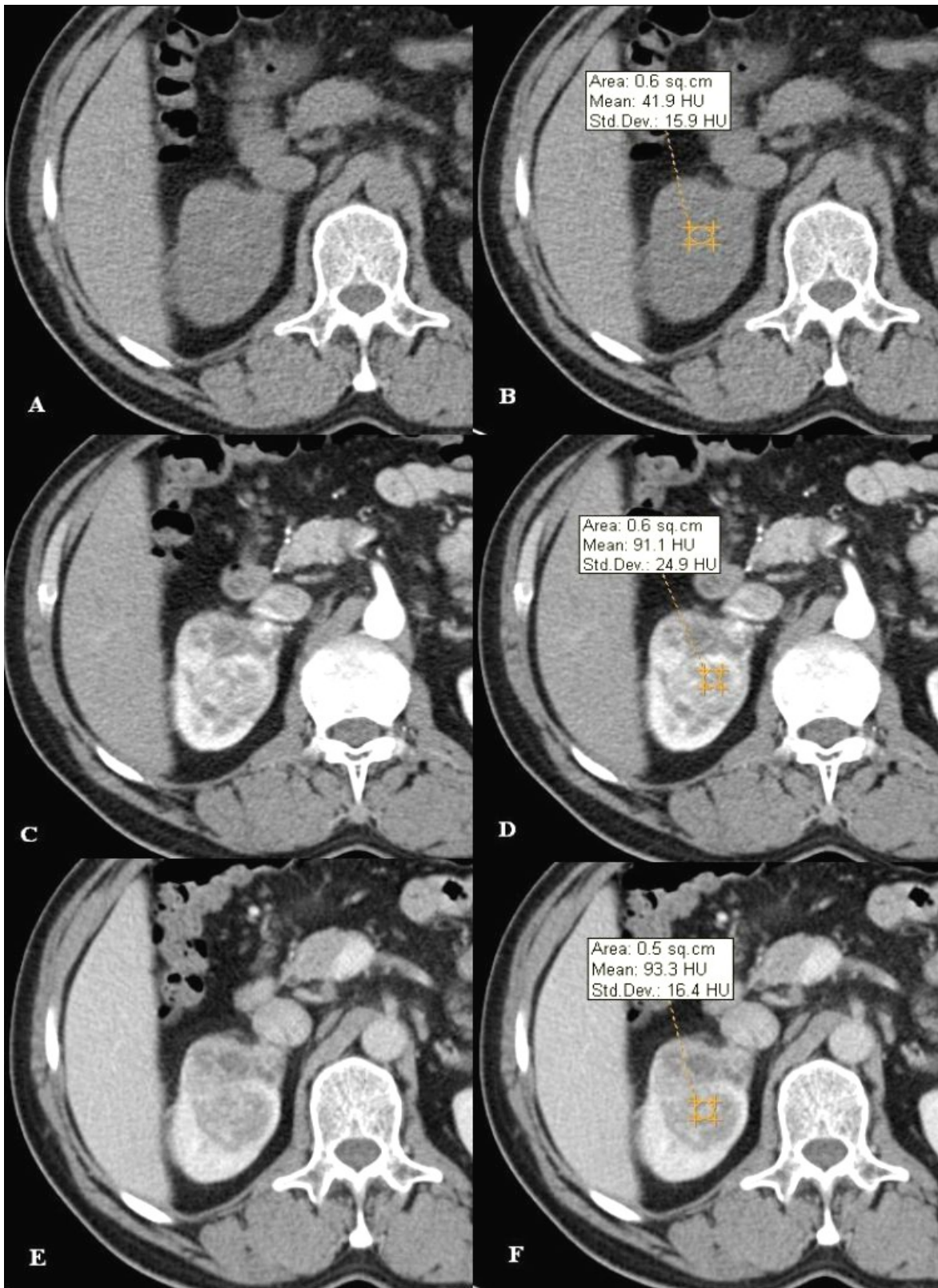
Karcinom renálních buněk (renální adenokarcinom, Renal Cell Carcinoma, RCC) tvoří až 85 % všech tumorů ledvin a více než 90 % všech renálních malignit [11]. Jeho nejčastější variantou je světlobuněčný karcinom (Clear Cell RCC, CRCC, dříve též konvenční karcinom), zahrnující cca tři čtvrtiny všech renálních tumorů.

Tumor vychází z epitelu proximálního tubulu, jeho růst a roztláčování okolního parenchymu ledviny vytváří až dojem pseudokapsuly, která však dalšímu rozšiřování rozsahu nádoru nebrání. Nádorové buňky obsahují glykogen a lipidy, což dodává expanzi žlutavé zbarvení. V CT obraze se jedná o nehomogenní hypervaskularizovanou expanzi ve všech postkontrastně prováděných fázích (Obr. 8). Provedené CT vyšetření dokáže velmi přesně stanovit také staging nádorového onemocnění. V mnoha ohledech stejný obraz lze sledovat také u onkocytomu [26, 27].



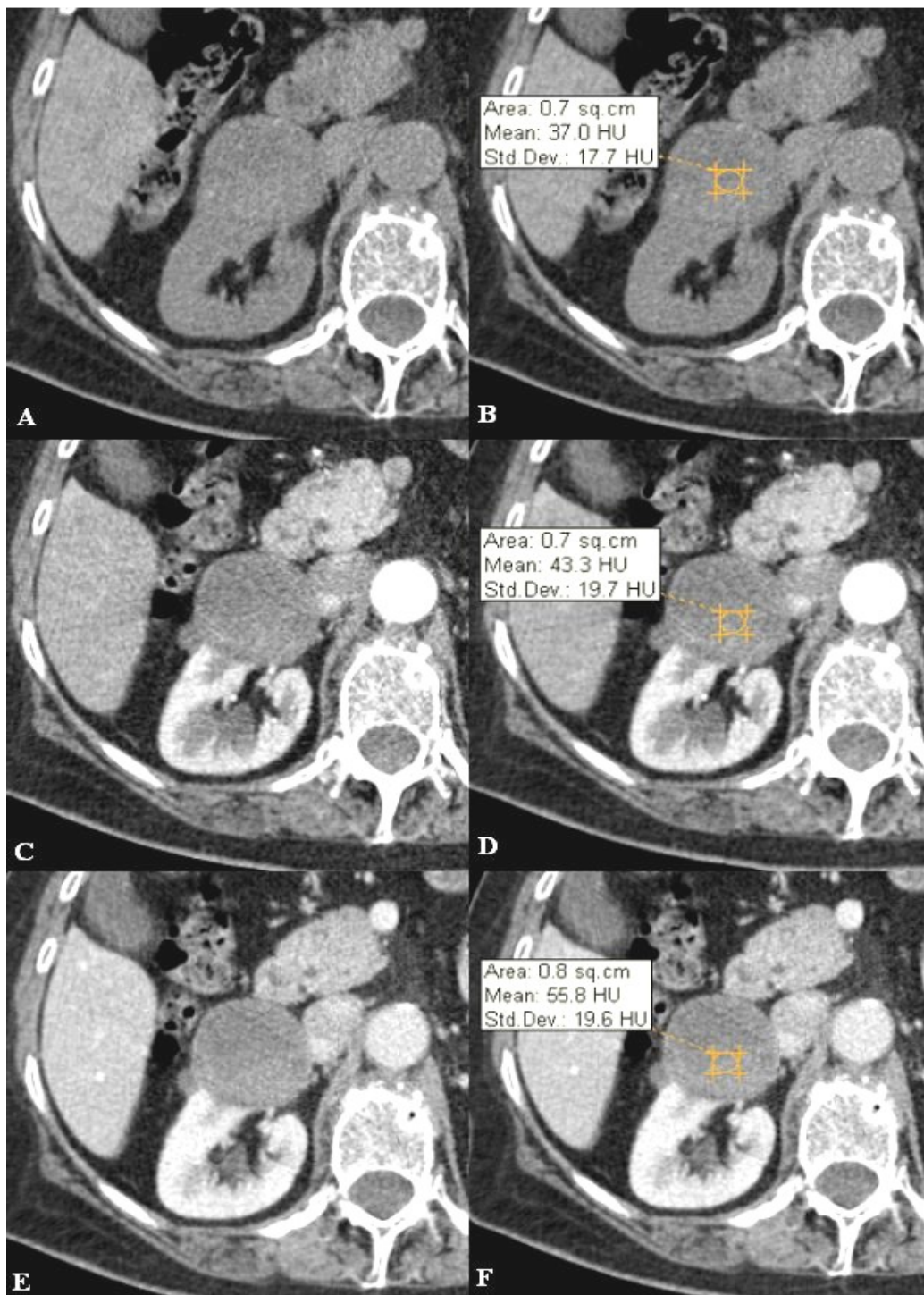
*Obr. 7. Ultrasonografický obraz renálního karcinomu. Smíšeně echogenní měkkotkáňový charakter je zcela odlišný od výše zobrazeného angiomyolipomu.*





Obr. 8. Histologicky verifikovaný světlouněčný renální karcinom v CT obraze. Izodenzní ohraničená nádorová expanze na nativním vyšetření (A, B). Typická nehomogenní hypervaskularizace po podání kontrastní látky intravenózně v arteriální fázi (C, D). Přetrvávající zvýšená opacifikace nádorové tkáně v nefrografické fázi (E, F). V zobrazených fázích je též zachycena míra opacifikace denzitometricky (nárůst z 41 HU na 91 HU a potažmo na 93 HU).

Druhou nejčastější histologickou variantou je papilární karcinom (Papillary RCC, PRCC). Jedná se o nádor vyskytující se u mladších dospělých, zahrnuje zhruba 10 % renálních malignit.



Obr. 9. Histologicky verifikovaný papilární renální karcinom v CT obraze. Izodenzní ohraničená nádorová expanze na nativním vyšetření (A, B). Mírná opacifikace po podání kontrastní látky intravenózně v arteriální fázi (C, D) a v nefrografické fázi (E, F). Densitometrický nárůst opacifikace z 37 HU na 55 HU je již signifikantní, nicméně méně strmý než u světlobuněčného karcinomu na Obr. 8.



Z hlediska prognózy a charakteru chování se rozděluje na dva subtypy, přičemž první je diferencovanější, má nižší grading v době stanovení diagnózy, méně často vykazuje angioinvasi a jeho nádorově specifické přežití je významněji vyšší než u druhého subtypu.



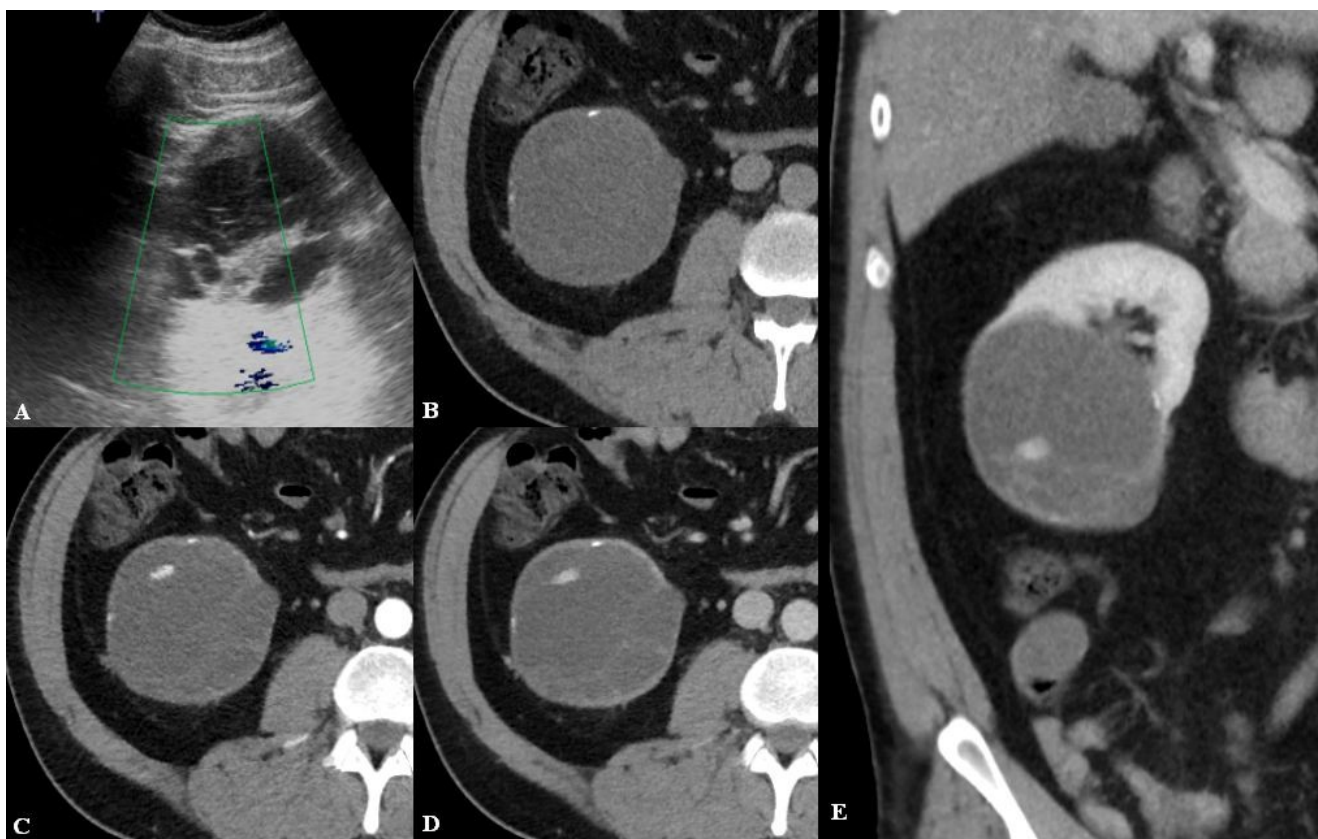
Obr. 10. Histologicky verifikovaný chromofobní renální karcinom v CT obraze. Homogenní ohraničená expanze na nativním vyšetření (A, B). Homogenní opacifikace po podání kontrastní látky intravenózně v arteriální fázi (C, D) a v nefrografické fázi (E, F). Části B, D a E označují též míru opacifikace denzitometricky.



Z hlediska zobrazovacího se jedná na rozdíl od většiny ostatních histologických variant v CT obraze o hypovaskularizovanou expanzi, která byla v předchozích letech často mylně zaměňována za cystickou strukturu se zahuštěným obsahem (Obr. 9).

Dalším histologickým typem je chromofobní karcinom (Chromophobe RCC, ChRCC). Tento typ tvoří asi 5 % všech renálních karcinomů, jeho prognóza je ve většině případů příznivá, většina je diagnostikována v časných stádiích. V CT obraze bývá přítomná hypervaskularizace v provedených fázích po intravenózním podání kontrastní látky, je popisována též častější přítomnost loukořovitého sycení expanze, což je ovšem též velmi často přítomno u světlobuněčného karcinomu a samozřejmě především u onkocytomu (Obr. 10) [25, 27].

Pokud sečteme frekvenci výskytu popsaných histologických typů (tedy světlobuněčný, papilární a chromofobní), dostaneme cca 90 % případů všech detekovaných karcinomů. Zbývajících 10 % renálních malignit je tvořeno vzácnými, sporadickými či hereditárními nádory.



Obr. 11. Histologicky verifikovaný multilokulární cystický renální karcinom. Ultrasonografický obraz s dopplerovským mapováním toků, prokazující mnohočetná silná septa (A). Postupný nárůst opacifikace struktury karcinomu na nativním skenu (B), v arteriální (C) a nefrografické (D) fázi po podání kontrastní látky intravenózně. Cystický tumor v koronární rovině (E).

Do této kategorie tedy spadají karcinom ze sběrných kanálků, medulární karcinom, mucinozní, tubulární a vřetenobuněčný karcinom, multilokulární cystický karcinom, translokační karcinomy a velmi vzácně karcinomy histologicky neklasifikovatelné. Též se můžeme setkat s maligními tumory mezenchymálního, metanefrického, neuroektodermového či lymfatického původu event. s metastatickými ložisky [2]. Tyto nádory jsou však vzácné.

Karcinom ze sběrných kanálků (Collecting Duct Carcinoma, CDC) se vyskytuje častěji u mladších nemocných, je formou agresivní, až tři čtvrtiny případů se manifestují v pokročilém stadiu onemocnění (tedy T3 a vyšší) a je nejčastější formou se sarkomatoidní diferenciací, která je známkou špatné prognózy [28]. Medulární karcinom (Medullary RCC, MRCC) je též velmi agresivním typem, diagnostikovaným často u mladých pacientů. Ve většině případů se vyskytuje u nemocných se srpkovitou anémií, je tedy třeba věnovat pozornost i drobným subjektivním obtížím u těchto nemocných [29]. Mucinozní tubulární a vřetenobuněčný karcinom (mucinous tubular and spindle cell carcinoma) je naopak málo agresivním typem, velmi vzácným, který se jako samostatný typ objevil až v posledních letech při revizi klasifikace karcinomu ledviny [30]. Renální karcinomy spojené s chromozomovými translokacemi též nepatří mezi agresivně rostoucí expanze. Cystické nádory ledvin, označované donedávna dle známé Bosniakovy klasifikace jako stadium IIF, III a IV, odpovídají histologicky především multilokulárnímu cystickému karcinomu, cystickému nefromu či smíšenému epiteliálnímu a stromálnímu nádoru. Tyto tumory patří mezi nejméně maligní a mají výbornou prognózu (Obr. 11) [31, 32].

#### **1.2.4. Klinický obraz**

Renální karcinom je dlouhou dobu svého růstu asymptomatický. Právě tento fakt je příčinou stále poměrně vysokého a konstantního nalézání pokročilých stavů a potažmo stacionární mortality, i přes významné zkvalitnění diagnostiky a častějšímu zachytu časných stadií onemocnění. V České Republice je k dohledání statistika incidence a mortality zatím do roku 2008, mortalita se pohybovala v téměř nezměněné míře okolo 10/100 000 obyvatel (Obr. 2) [12]. Klasická trias – tedy hmatná expanze, hematurie a lumbalgie – je projevem pokročilého onemocnění, velmi často se známkami generalizace. Poměr výskytu incidentálních a symptomatických nádorů ledvin v době stanovení diagnózy je v současnosti přibližně 3:2 [33, 35]. Kromě výše uvedených projevů se nádorové postižení může manifestovat též celkovými příznaky jako jsou úbytek hmotnosti, nechutenství či malátnost. V některých případech upozorní na přítomnost nádoru paraneoplastické projevy, tedy příznaky způsobené produkcí určitých typů proteinů, které jsou morfologicky i funkčně podobné hormonům. Do této kategorie patří hyperkalcemie, způsobená nadprodukcí parathormonu podobného proteinu.

Obdobně se mohou projevovat i další proteiny, např. nadprodukce nádorového erythropoetinu způsobující polycytemii, reninu projevující se hypertenzí, prolaktinu navozující gynekomastii, kortizonu vedoucí ke vzniku Cushingova syndromu a další vzácné projevy [34]. Paraneoplastické projevy lze vysledovat až u třetiny symptomatických nemocných. Symptomatické nádory bývají častěji diagnostikovány u mladších pacientů, u mužů, při nálezů světlobuněčného histologického typu, při větších velikostech a u expanzí, které již nejsou ohraničeny na ledvinu. Fakt, zda je nádor v době diagnózy symptomatický či incidentální, je signifikantním prediktivním faktorem nádorově specifického přežití [35].

### 1.2.5. Prognostické faktory

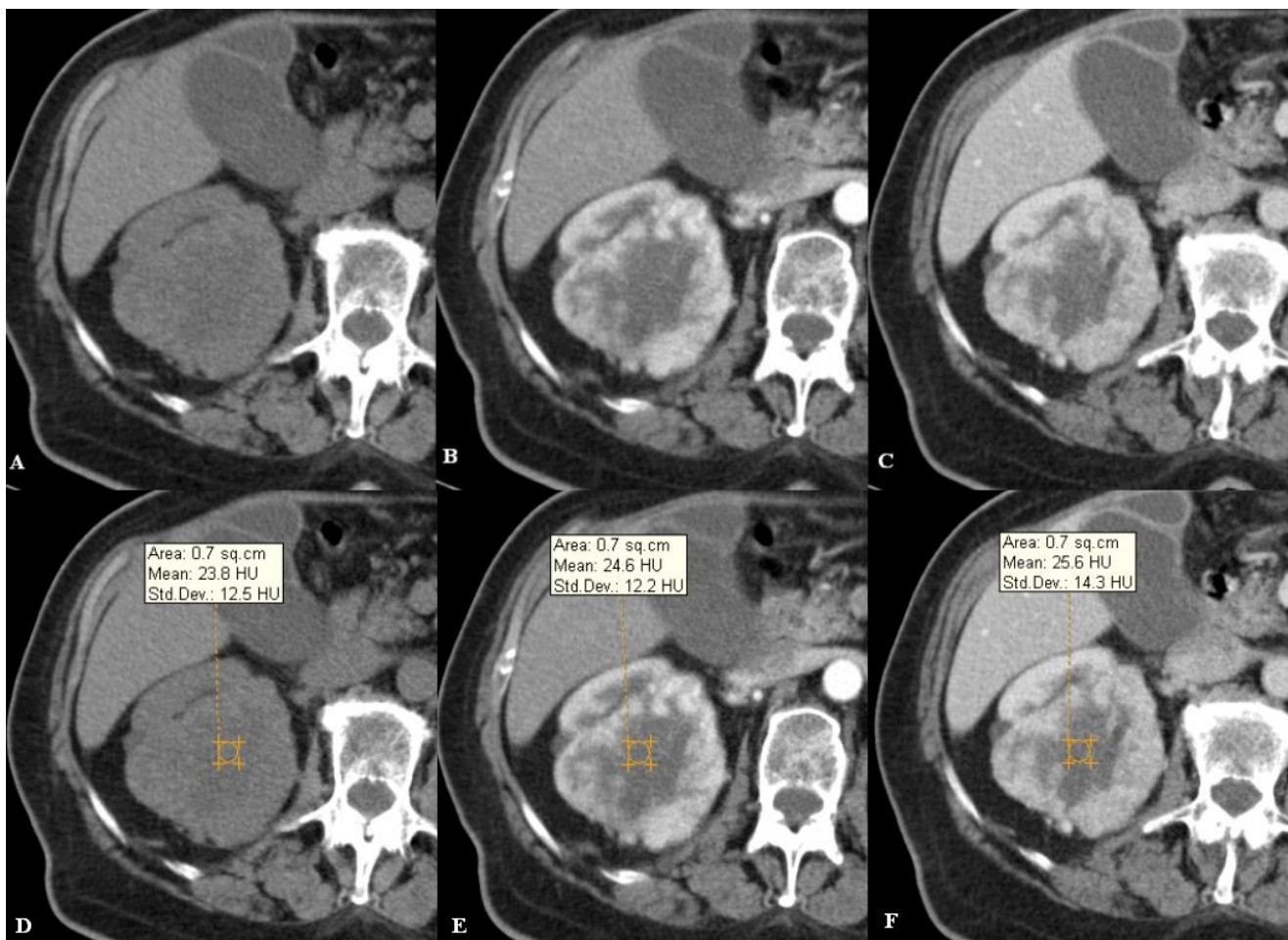
V průběhu několika desetiletí a ve vztahu k měnící se úrovni medicínského poznání se měnily také náhledy na jednotlivé faktory, které měly za úkol co nejlépe korespondovat s nádorově specifickým přežíváním pacientů a určovat tak co nejpřesněji prognózu nádorového onemocnění. Kromě všeobecných prognostických skorovacích systémů, platících pro prakticky všechna tumorozní postižení a mezi kterými jsou nejčastěji užívanými tzv. Karnofsky index a ECOG/WHO skóre, je snaha o konkrétní zaměření na jednotlivá stadia onemocnění karcinomem ledviny [36].

V nynějším pohledu na nádorovou problematiku se za zásadní parametry považuje stanovení mikroskopického stupně maligního zvrhnutí, tzv. gradingu a míry rozsahu makroskopického postižení tkání, tedy stagingu. Prognostické faktory mohou být stanoveny na základě patologicko-anatomických údajů (TNM klasifikace, velikost nádoru), histologického charakteru (subtypy renálního karcinomu, škála Fuhrmanové) [37], kliniky (symptomatologie či incidentální nález) či technik molekulární biologie [39].

Mikroskopický charakter je v odborné literatuře od roku 1982 prakticky neměnný, je užívána škála Fuhrmanové (Fuhrman grade) [37]. Jedná se vlastně o stanovení míry podobnosti tumorozní tkáně s výchozí tkání ledviny při použití rutinního barvení hematoxylinem a eosinem. Stanovení gradingu je jedním z nejvýznamnějších prognostických faktorů nádorově specifického přežití [38]. Tento skorovací systém řadí nádory do čtyř skupin, přičemž stupeň 1 je vyhrazen pro nejnižší úroveň malignity a postupně přes stupně 2 a 3 jsou tumory řazeny až k čtvrtému stupni, který značí dediferenciaci a tedy nejvyšší maligní potenciál [37]. Je prokázáno, že jaderný grading je faktorem nezávislým na histologickém typu renálního karcinomu a je používán pro všechny varianty RCC [39]. Zhruba 85 % všech renálních karcinomů je řazeno do skupiny 2 nebo 3.

Jiné práce však sledují další znaky ve snaze označit nějaký odlišný prognostický faktor, korelující s nádorově specifickým přežíváním.

Hodnotí se známky jako invaze nádorového procesu do pouzdra ledviny, invaze do perirenálního tuku, afekce vývodného systému, šíření lymfatickými prostory, přítomnost nádorového trombu včetně mikrovaskulárního postižení, přítomnost nekrozy nebo vícečetnost [40 - 44]. Podle zkušeností našich pracovišť (radiologického a urologického) se jako velmi závažný negativní prognostický faktor jeví především nádorová nekroza u světlobuněčného karcinomu, jež je známkou rychlého a agresivního nádorového růstu. V mediánu 8 měsíců od operace zemřely na generalizaci základního onemocnění více než dvě třetiny pacientů (Obr. 12) [43].



Obr. 12. Histologicky i morfologicky verifikovaná centrální nekroza u světlobuněčného karcinomu pravé ledviny v CT obraze. Na nativním vyšetření je ve středu nádorové expanze pouze diskretní hypodenzita (A, D), která se neopacifikuje ani v arteriální fázi (B, E) ani v nefrografické fázi (C, F) po intravenózní aplikaci kontrastní látky. V částech D, E a F jsou v identických fázích a úrovních též denzitometrické hodnoty. Nález tedy svědčí pro přítomnost nevitální nádorové tkáně.

Další autoři jdou ve svých snahách ještě dál a všechny výše uvedené faktory v různých kombinacích spojují v rámci dostupných prognostických nomogramů, které následně nesou jejich jména (např. Patard či Frank) [45, 46]. Dále samozřejmě existuje stále narůstající řada laboratorních a molekulárně-biologických testů, které experimentálně stanovují různé humorální faktory, též s cílem co nejpřesnějšího odhadu prognózy onemocnění. Mezi těmito látkami se v posledních letech objevuje nejčastěji karboanhydráza IX (Carbonic Anhydrase IX, CA-IX), jejíž hladina byla v některých studiích signifikantně vyšší u pacientů s generalizovaným renálním karcinomem v porovnání s lokalizovaným typem i oproti zdravým jedincům [47]. Tento nálezn byl postupně revidován a v dnešní době je udáváno, že výše uvedené tvrzení platí v určité shodě u světlobuněčného histologického typu [48].

<b>T - Primární nádor</b>	
TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
T1	nádor do 7 cm v největším rozměru, omezen na ledvinu
T1a	nádor do 4 cm
T1b	nádor větší než 4 cm, ne však více než 7 cm
T2	nádor větší než 7 cm v největším rozměru, omezen na ledvinu
T2a	nádor větší než 7 cm, ne však více než 10 cm
T2b	nádor větší než 10 cm, omezen na ledvinu
T3	nádor se šíří do velkých žil nebo perirenálních tkání, ne však do stejnostranné nadledviny, ne přes Gerotovu fascii
T3a	nádor se makroskopicky šíří do v. renalis včetně jejich subsegmentálních větví (obsahujících svalovinu), nebo nádor postihuje perirenální tuk a/nebo tuk renálního sinu (peripelvicí), nepřesahuje však Gerotovu fascii
T3b	nádor se makroskopicky šíří do duté žíly pod bránicí
T3c	nádor se makroskopicky šíří do duté žíly nad bránicí nebo postihuje stěnu duté žíly
T4	nádor se přímo šíří přes Gerotovu fascii (včetně souvislého šíření do stejnostranné nadledviny)
<b>N - Regionální mízní uzliny</b>	
NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastáza v jedné regionální mízní uzlině (uzlinách)
N2	metastázy ve více než jedné regionální mízní uzlině
<b>M - Vzdálené metastázy</b>	
MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	bez vzdálených metastáz
M1	vzdálené metastázy

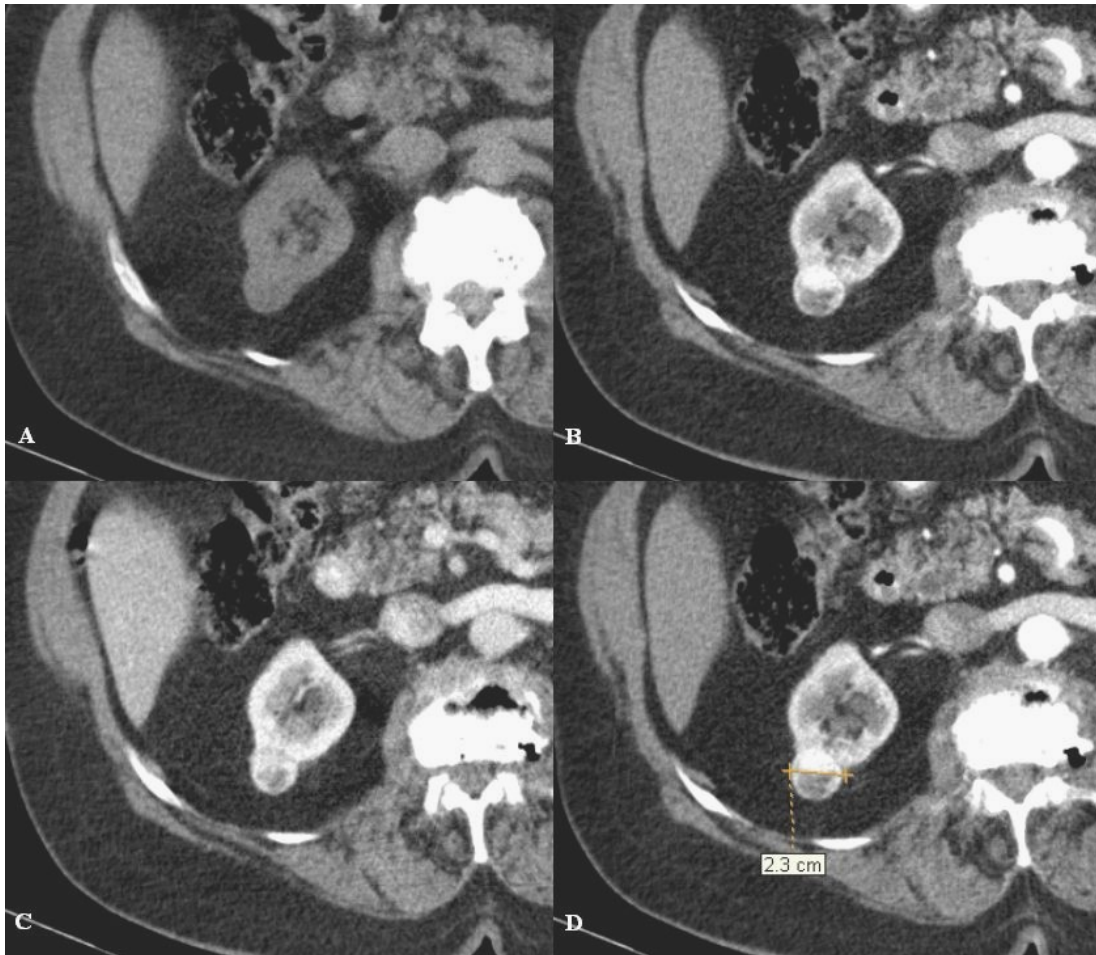
Obr. 13. Schematické znázornění české verze TNM klasifikace karcinomu ledviny z roku 2011, která je v současné době považována za jedinou platnou verzi.

Často diskutovanou a experimentálně stanovovanou látkou je též vaskulární endoteliální růstový faktor (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). Receptory pro tuto látku jsou často exprimovány v nádorových buňkách renálního karcinomu a monoklonální protilátky proti VEGF (např. bevacizumab) jsou jednou z linií cílené léčby generalizovaného onemocnění. Detailněji je tato problematika zmíněna v části týkající se terapie.

Zásadní postavení mezi prognostickými faktory má stanovení TNM klasifikace. Jedná se o morfologické určení celkového rozsahu choroby, konkrétně ve vztahu k primárnímu tumoru (část T, tumor), postižení lymfatických uzlin (část N, nodus) a event. přítomnosti vzdálených metastáz (část M, metastasis). V současné době je v platnosti 7. vydání této klasifikace z roku 2009, které vyšlo jako česká verze v roce 2011 [48]. Schematické znázornění části, která je věnována karcinomu ledviny je na Obr. 13.

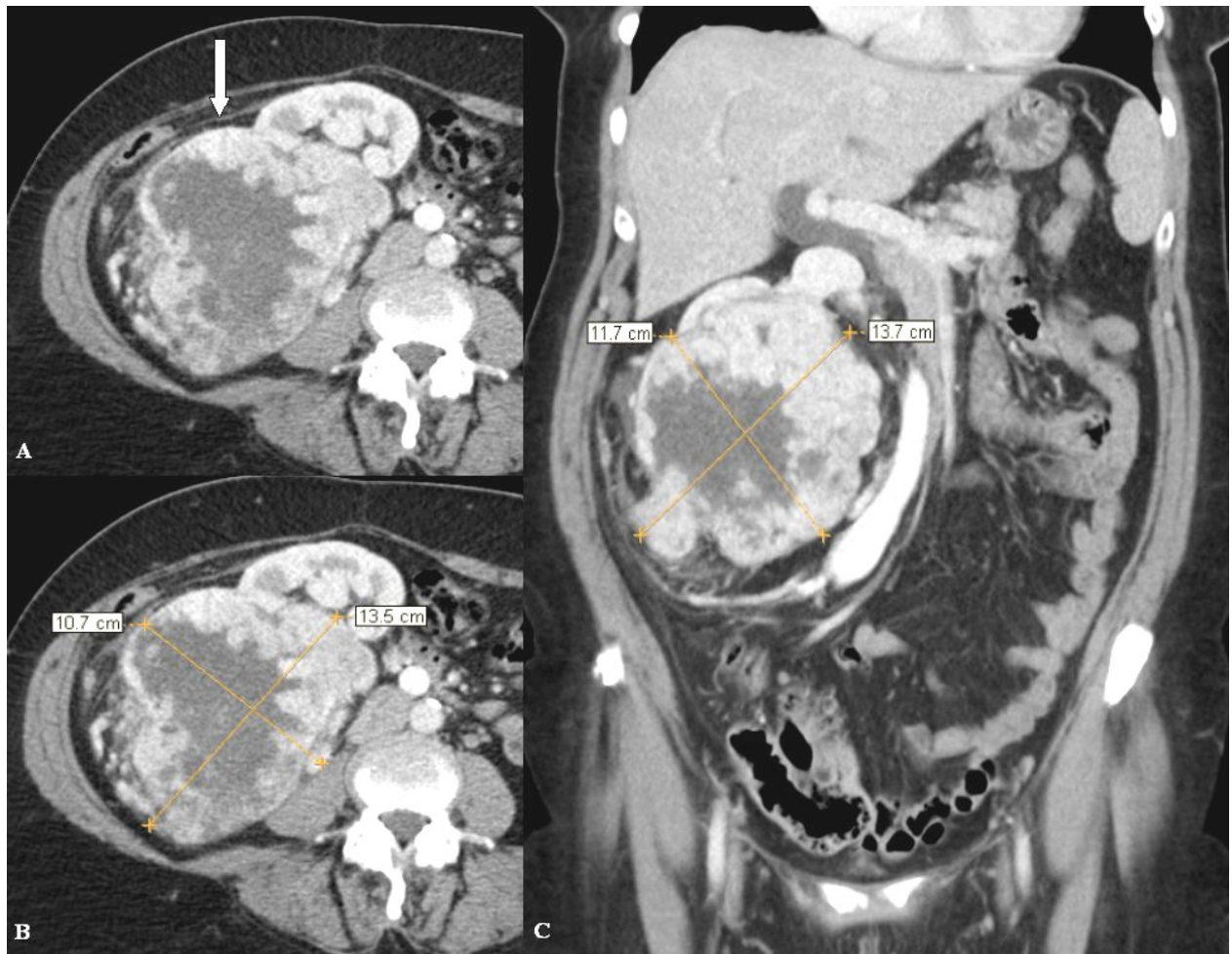
Stagingová kritéria týkající se rozsahu primárního tumoru jsou zásadní pro zvolení léčebné strategie. Do kategorie T1 spadají expanze menší než 7 cm v největším rozměru. Tato skupina se ještě rozděluje na menší části, a to T1a (Obr. 14), kam jsou řazeny nádory velikosti do 4 cm a T1b, kam spadají karcinomy velikosti 4 až 7 cm. Především skupina T1a je z velké většiny rezervována pro incidentální nálezy a právě malý nádorový rozsah vytváří příznivé podmínky pro léčbu pomocí minimálně invazivních technik, mezi nimiž zaujímá radiofrekvenční ablace výsadní postavení. Expanze větší než 4 cm v maximálním rozměru již nejsou pro tyto metody tolik vhodné, spíše výjimečně jsou indikovány tumory skupiny T1b.





*Obr. 14. Světlobuněčný karcinom stadia T1a v CT obraze. Exofytická expanze je postupně zachycena na nativním vyšetření (A), v arteriální fázi (B) a v nefrografické fázi (C, D) po intravenózním podání kontrastní látky. Tento tumor je vhodný pro léčbu pomocí minimálně invazivních technik.*

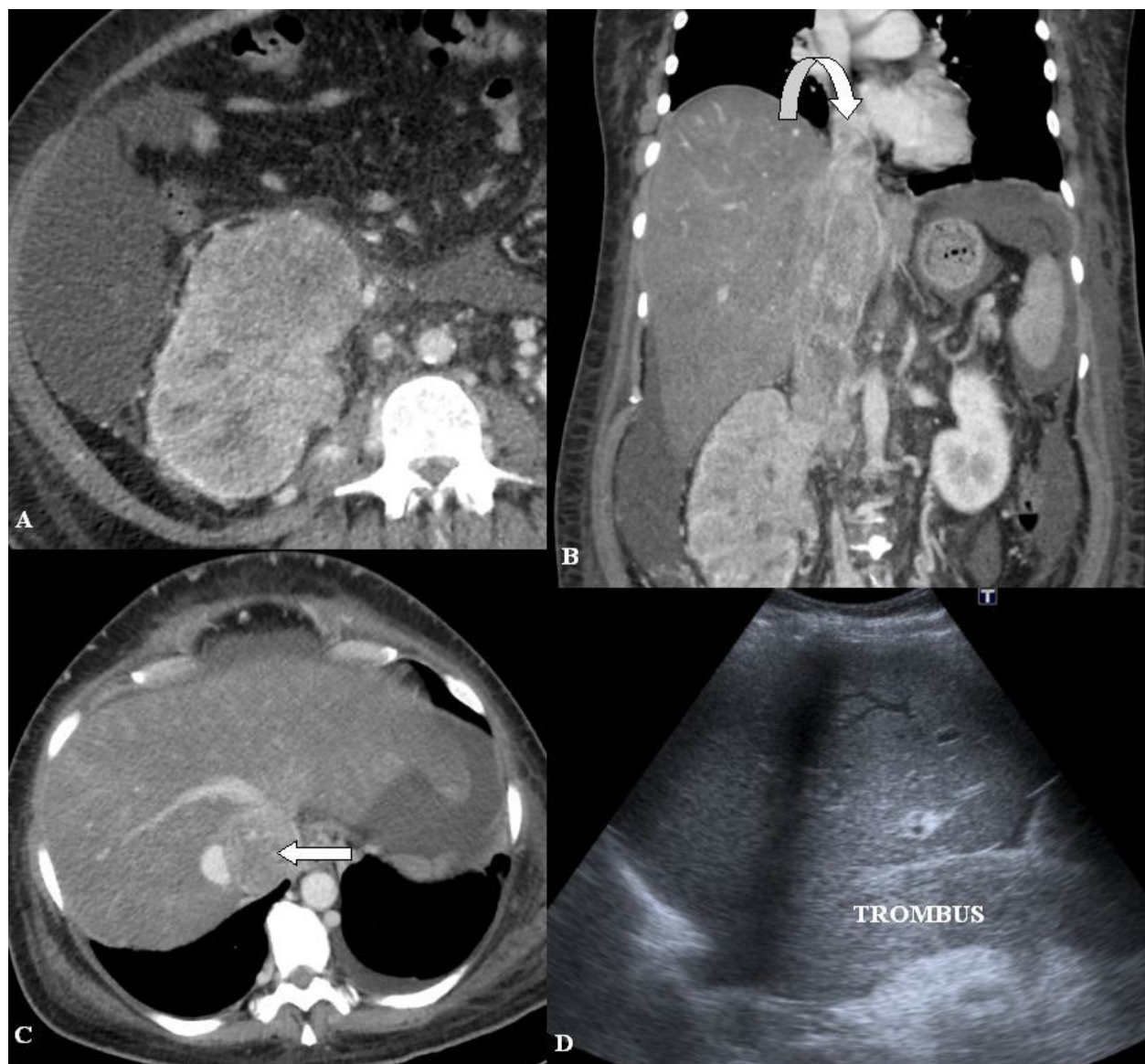
Nádory kategorie T2 jsou též rozlišeny svou velikostí, jedná se o expanze větší než 7 cm. Ve skupině T2a jde o struktury rozsahu 7 až 10 cm, pokud je velikost větší než 10 cm a proces zůstává omezen na ledvinu, spadá již do kategorie T2b. Prognóza těchto renálně omezených nádorů (byť i značných rozměrů) je v porovnání s následujícími významně lepší, především pro možnost radikálního resekcího zákroku.



Obr. 15. Světlobuněčný karcinom stadia T3a v CT obraze po intravenózním podání kontrastní látky v nefrografické fázi v transversální rovině (A, B) a v koronární rovině (C). Je zachycena objemná centrálně nekrotická nádorová expanze, infiltruující tukovou perirenální tkáň navnitř od Gerotovy fascie, jejíž průběh je označen šipkou. Při histologickém hodnocení resekované ledviny s nádorem byla přítomná též mikrovaskulární invaze do žilního systému.

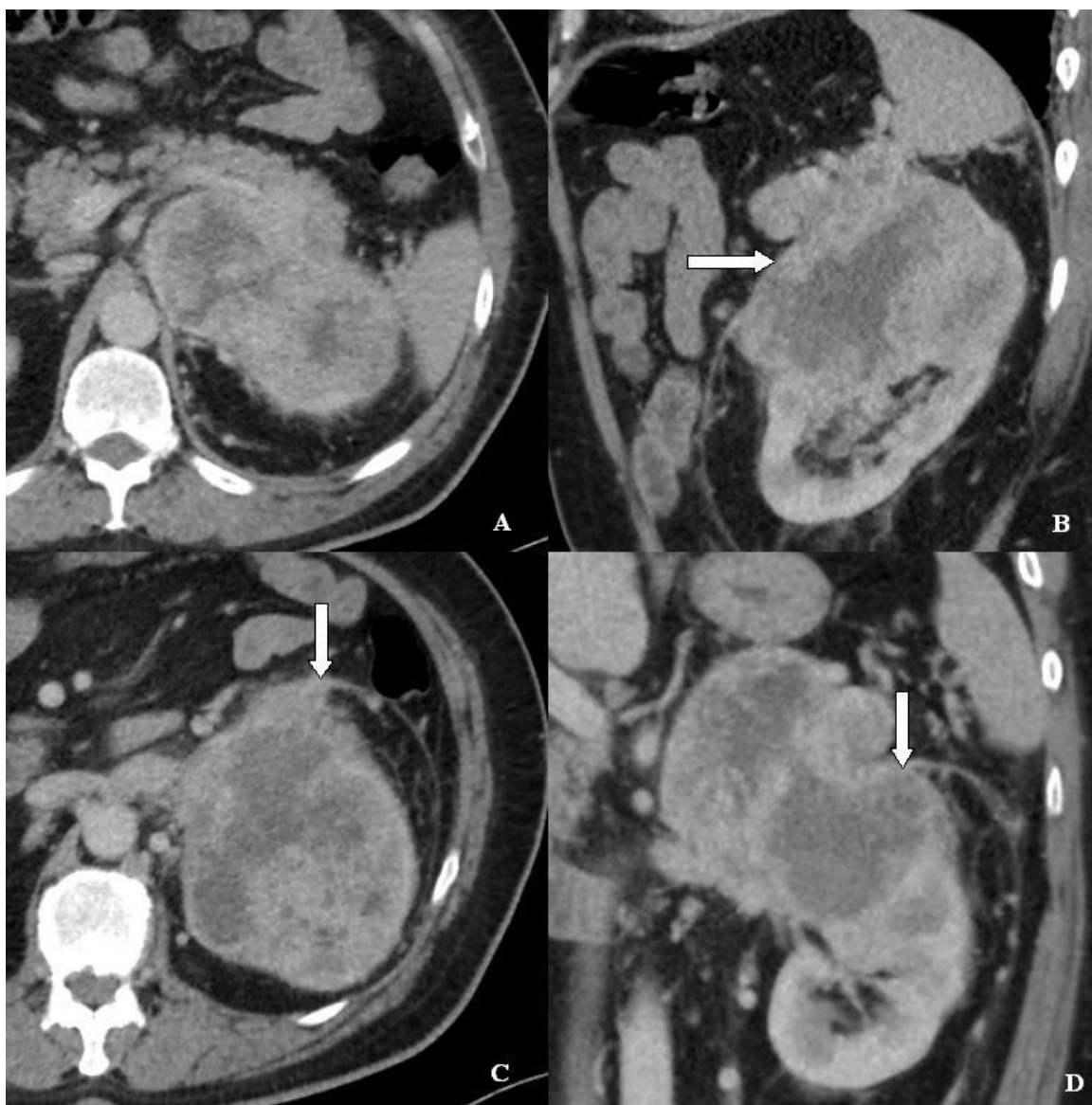
Expanze klasifikované jako T3 již nejsou omezeny svým rozsahem pouze na ledvinu a infiltruji některou další anatomickou strukturu v okolí. Pokud nádorový proces postihuje tuk renálního sinu (tedy šíří se peripelvicky), tukovou perirenální tkáň navnitř od Gerotovy fascie nebo se šíří systémem renální žíly (vč. subsegmentárních větví, jejichž stěna obsahuje svalovinu), řadíme jej do kategorie T3a (Obr. 15). Pokud nádorová žilní tromboza pokračuje renální žílou až do dolní duté žíly, avšak její kraniální zakončení nedosahuje úrovně bránice, spadá expanze do skupiny T3b. Pokud žilní postižení přesáhne ascendentně bránici a šíření zasáhne pravou srdeční síň nebo pokud tromboza infiltruje stěnu dolní duté žíly, klasifikuje se nález jako T3c (Obr. 16). Pokud se nádor jakékoliv velikosti přímo šíří přes Gerotovu fascii či do stejnostranné nadledviny, je řazen do nejvyšší kategorie T4 (Obr. 17).





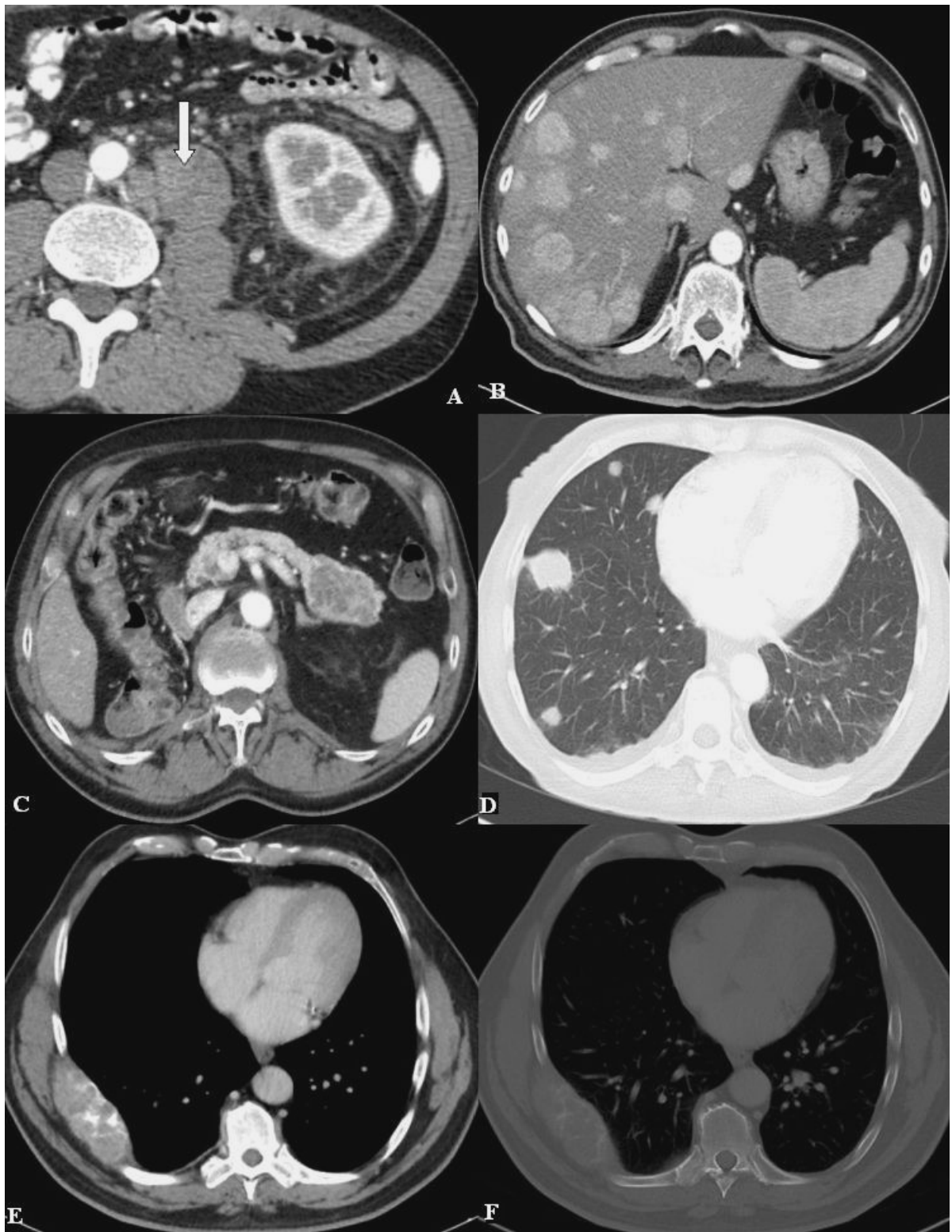
Obr. 16. Světlobuněčný karcinom ledviny stadia T3c. Hypervaskularizovaná tumorozní expanze na postkontrastním CT vyšetření v nefrografické fázi (A). V ostatních částech je zobrazen rozsah nádorového trombu. Kraniální konec trombu nad bránicí v pravé srdeční síni (šipka) na postkontrastním CT vyšetření v koronární rovině (B), tromboza transversálně v úrovni konfluens jaterních žil a dolní duté žily (šipka, C). Verifikace trombu v dolní duté žile ultrasonograficky (D).

Stagingová kritéria pro postižení spádových lymfatických uzlin (tedy hilových, paraaortálních a parakaválních) jsou definována poměrně jednoduše. Jako N0 se označuje stav bez prokazatelného postižení uzlin tumorozním procesem. Termín N1 je rezervován pro postižení jediné uzliny a pokud je nádorový proces zastížen ve dvou a více lymfatických uzlinách, označuje se stadium jako N2 (Obr. 18).



*Obr. 17. Světlobuněčný karcinom ledviny stadia T4 v CT obraze. Nádorová centrálně nekrotická expanze v nefrografické fázi po podání kontrastní látky intravenózně (A). Gerotova fascie je v jednotlivých částech tumorem typicky porušena, její průběh je označen šipkami. Zobrazení v rovině transversální (C), sagitální (B) a koronární (D).*

Stejně tak je jednoduše označen event. výskyt vzdálených metastáz karcinomu ledviny. Jako M0 je označován stav bez prokazatelných vzdálených metastáz a stav M1 je vyhrazen pro generalizované onemocnění s postižením vzdálených orgánů (plic, skeletu, jater, pankreatu, mozku, ale i dalších orgánů, Obr. 18). Postižení stejnostranné nadledviny je klasifikováno jako T4, afekce kontralaterální nadledviny jako M1.



*Obr. 18. Staging světlobuněčného karcinomu ledviny v CT obraze. Signifikantní lymfadenopatie v retroperitoneu, tedy stadium N2 (A). Metastatické postižení jater (B), kaudy pankreatu (C), plic (D) a objemná metastáza v hrudní stěně s destrukcí skeletu žeber (E, F).*

### 1.2.6. Biologický potenciál

Vzhledem k faktu, že naprostá většina diagnostikovaných renálních karcinomů je indikována k odstranění, není příliš dosažitelných informací o jejich přirozeném vývoji a rychlosti růstu. Nicméně existuje několik prací, které sledují tyto parametry u interně polymorbidních pacientů s kontraindikovanou celkovou anestezií. Jejich výsledky jsou zajímavé. Nárůst velikosti největšího rozměru je udáván v relativně širokém rozmezí 0,1 až 1,6 cm/rok [54]. Na tuto Bosniakovu práci navazují další autoři, nicméně průměrné hodnoty nárůstu velikosti se u všech pohybují okolo 0,5 cm/rok [50 - 53]. Obdobné výsledky vykazuje též objemový nárůst nádorové tkáně, udávaný parametrem čas zdvojení (volume doubling time).

Míra nárůstu velikosti i objemu tumoru závisí na rozměru v době stanovení diagnózy, gradingu a event. přítomnosti sarkomatoidní komponenty [56]. Expanze, jejichž velikost je menší než 4 cm v době objevení, rostou pomaleji než tumory větší než 4 cm [50]. Většina z těchto nádorů je incidentálních. Též bylo prokázáno, že odložení operace u incidentálních nádorů T1a o rok nezhoršuje perioperační ani onkologické výsledky pacientů [55]. V souhlasu s touto studií je uznáván fakt, že nádory velikosti do 3 cm generalizují jen zcela výjimečně. Nicméně v kategorii T1a při velikostech 3,1 až 4 cm bylo zaznamenáno při detailním pátrání 7 - 8 % pacientů se vzdálenými metastázami, typicky u světlobuněčného histologického typu [57, 58]. Grading nádoru je též významným faktorem pro míru nárůstu velikosti i objemu renálního karcinomu. Významný rozdíl byl však sledován pouze v porovnání společné skupiny G1 a G2 se skupinou nádorů méně diferencovaných (tedy G3 a G4), jejichž růst je rychlejší.

### 1.2.7. Diagnostika

Mnoho informací o diagnostice renálních expanzí již bylo zmíněno v předešlých kapitolách, včetně obrazové dokumentace. Z uvedeného vyplývá, že naprostá většina diagnostických postupů leží na bedrech zobrazovacích vyšetření. Jejich cílem je v první linii identifikace expanzivního procesu a v případě záchytu snaha o odlišení nádoru od pseudotumorózní afekce, hledání typických znaků benigních lézí, posouzení velikosti, lokalizace či ohraničení od ostatních struktur a stanovení stagingu dle TNM klasifikace [49].

Nejčastější zobrazovací metodou první volby obecně při vyšetřování dutiny břišní je ultrasonografie, především pro malou náročnost pro pacienta, dostupnost a absenci ionizujícího záření. Tímto způsobem bývají diagnostikovány incidentální tumory jako vedlejší nález při pátrání po jiných onemocněních nitrobřišních orgánů. Sonografie samostatně postačí ke stanovení diagnózy angiomyolipomu (Obr. 5) [11].

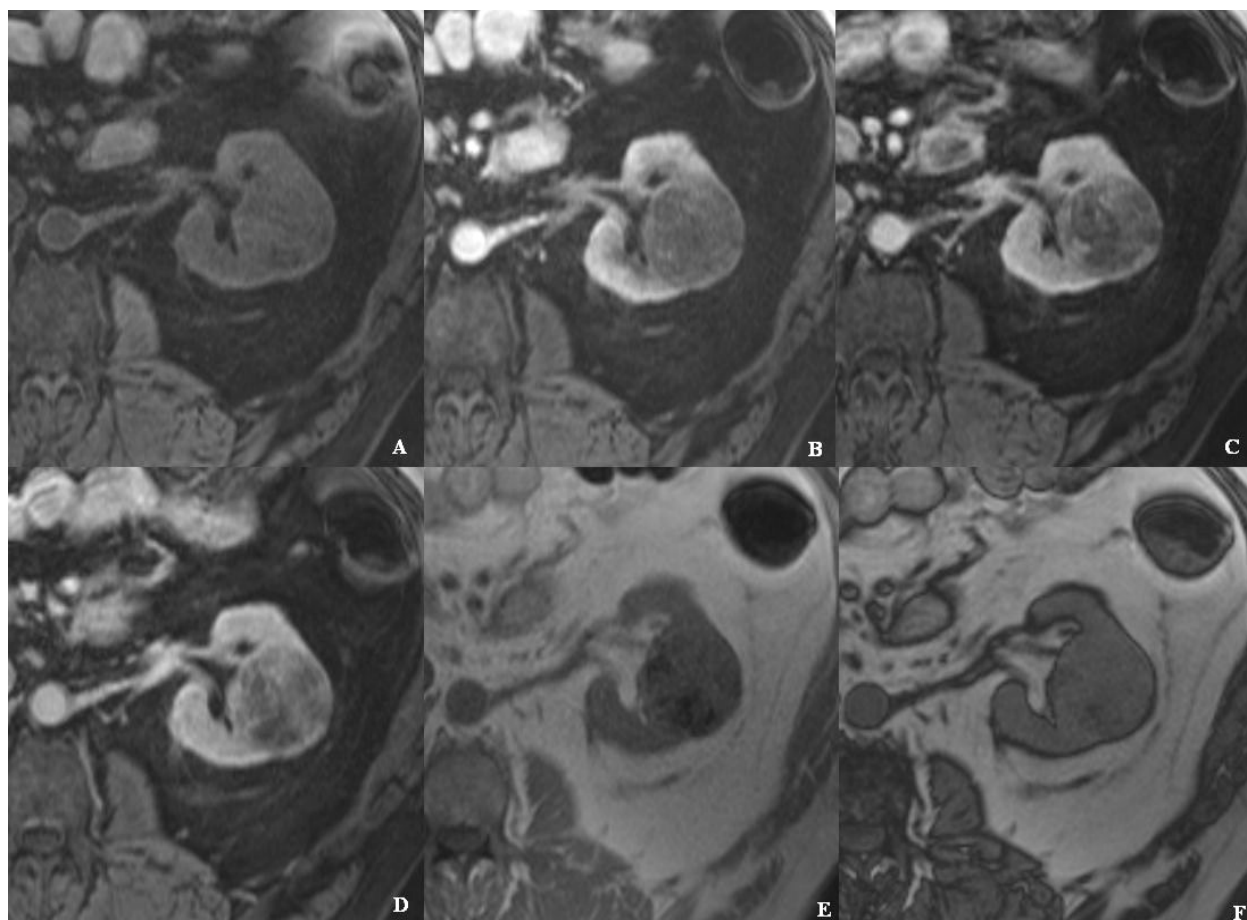
Ostatní expanze jsou indikovány ke kontrastnímu vícefázickému CT vyšetření. Určité zobrazovací rysy a charakter opacifikace dovolují usuzovat na jednotlivé typy renálních benigních i maligních nádorů, nicméně jejich jednoznačné a spolehlivé odlišení není v některých případech možné. Jedná se především o rozlišení benigního onkocytomu od světlobuněčného či chromofobního typu karcinomu [25 - 27]. Hlavním úkolem je tedy jednoznačné vyloučení benigního nádoru, ostatní expanze jsou směřovány k chirurgické resekcí terapii. V dlouhodobějším horizontu se v literatuře i praxi uznává, že cca 10 % resekováných expanzí má benigní charakter, především onkocytomu. Při zkoumání největšího souboru pacientů, který lze dohledat a který pracuje s velkým počtem operovaných 2935 expanzí v 30ti-letém období na Mayo Clinic (Rochester, Minnesota, USA), dojdeme k závěru, že benigních lézí je 12,8 % z celkového počtu tumorů [102]. Ultrasonografie může být použita v kombinaci s dopplerovským mapováním toků k detekci nádorové trombozy, event. stanovení vztahu trombu k jaterním žilám či pravé srdeční síni (Obr. 16).

Výpočetní tomografie je využívána k celkovému stanovení TNM stagingu. Dynamické postkontrastní skenování na multidetektorových přístrojích vykazuje excelentní přesnost a shodu s resekcí nálezem, tedy ve stanovení T stagingu [59, 60]. Jedinou limitací při stanovení rozsahu primárního nádoru je zobrazení invaze do subsegmentárních žilních struktur intrarenálně, která kategorizuje tumor do skupiny T3a (Obr. 15). V současnosti jsou zkoumány přednosti CT zobrazení s využitím dvojice zdrojů o rozdílných energiích (DECT, Dual Energy CT) a především možnost odlišení benigní léze od maligní [101]. Označení nádorovým procesem postižených uzlin pomocí zobrazovacích vyšetření zůstává stále problematické, především proto, že hlavním kritériem zůstává velikost. Ani použití moderních technik nesnižuje falešnou negativitu označených uzlin pod 10 %. Naopak falešná pozitivita vznikající na podkladě reaktivní hyperplazie se pohybuje v širokém rozmezí 3 až 43 % u uzlin velikosti do 5 mm [60, 61]. Tedy nadále zůstává jako nejspolehlivější metoda stanovení N stagingu retroperitoneální lymfadenektomie (RLA) a podrobné mikroskopické prozkoumání resekatu [61]. Stran stanovení metastatického postižení dalších orgánů a tkání je výpočetní tomografie metodou volby s excelentní diagnostickou přesností.

Kombinace výpočetní tomografie a metod nukleární medicíny, především PET/CT, nehraje v diagnostice renálního karcinomu významnější roli. Důvodem je nízká akumulace radiofarmaka (18-fluorodeoxyglukozy) v nádorové tkáni. Ze stejné příčiny není tato metoda vhodná ani pro restaging, vyhledávání recidivy či vzdálených metastáz [62, 63]. Pokud expanze ledviny přece jen vykazuje akumulaci radiofarmaka, je to známka agresivního růstu tumoru či možné přítomnosti sarkomatoidní nádorové složky. Použití jiných farmak nukleární medicíny, jako jsou 18-fluorocholin nebo 18-fluorothymidin, nemá v diagnostice význam [100].

Magnetická rezonance je alternativní zobrazovací modalitou, jejíž výhodou je v porovnání s CT vyšetřením možnost intravenózního podání kontrastní látky i při renální insuficienci (Obr. 19).

Kontrastní látka by však neměla obsahovat gadolinium pro riziko vzniku systémové nefrogenní fibrozy [123]. Zobrazení nádorové trombozy a její invaze do stěny dolní duté žíly nemá vyšší senzitivitu než výpočetní tomografie [64]. Obecnou nevýhodou je časová a finanční náročnost a také samozřejmě přítomnost cizorodých nekompatibilních materiálů v pacientově těle. Kavografie není v diagnostickém protokolu zahrnuta. Renální angiografie může zobrazit patologickou nádorovou vaskularizaci, nicméně rutinně není indikována, je nahrazena detailními CT rekonstrukcemi a spíše než pro stanovení diagnózy může být využita v terapii při selektivní embolizaci tumoru.

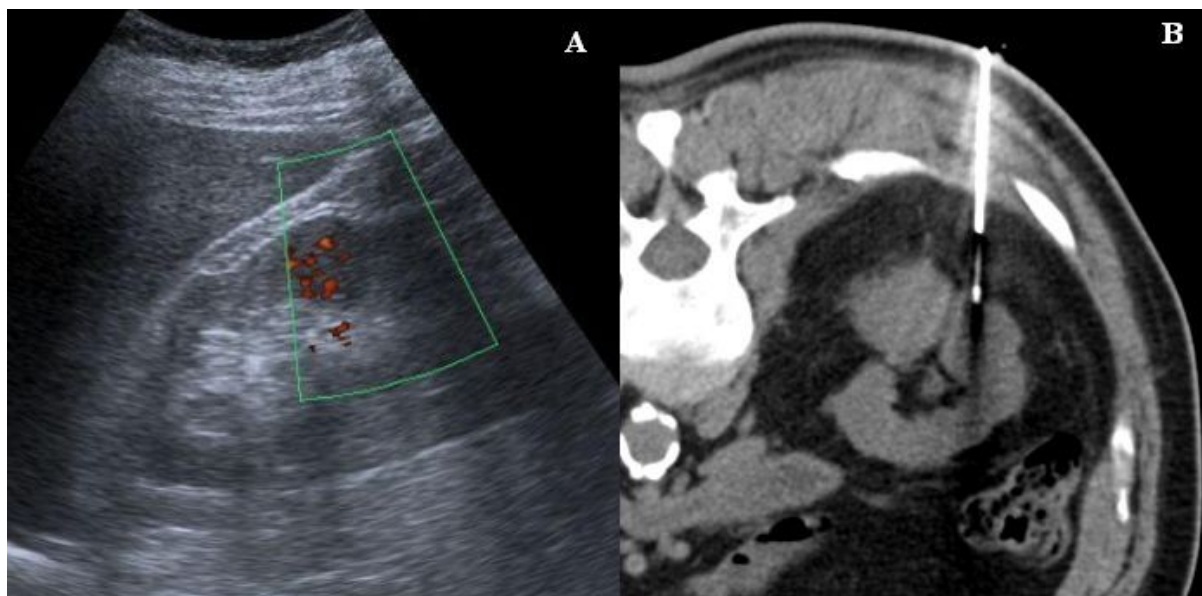


*Obr. 19. Světlobuněčný karcinom ledviny zobrazený pomocí magnetické rezonance s intravenózním podáním kontrastní látky u pacienta s mírnou renální insuficiencí na podkladě diabetické nefropatie. Kulovitá expanze v T1 váženém obraze (A). Dynamicky zachycená významná opacifikace tumoru po podání gadoliniové kontrastní látky intravenózně, kde je průkazná zvýšená vaskularizace a nárůst intenzity signálu též v T1 vážených sekvencích (B, C, D). Sekvence in-phase a opposed phase, které vylučují disperzní přítomnost tukové tkáně a tedy vylučují diagnózu angiomyolipomu (E, F).*



Samostatnou a stále neuzavřenou problematikou je bioptická verifikace expanzí ledvin. Většina českých i světových pracovišť uznává za dostačující stanovení diagnózy pomocí zobrazovacích vyšetření, které prokáží nádorovou expanzi. Jde tedy o odlišení chirurgické a nechirurgické léze, od čehož se poté odvíjí léčebná strategie, resekce (či ablace) na straně a pozorování na straně druhé. Odlišení však není vždy možné, jak již bylo zmíněno, jde především o odlišení benigního onkocytomu či angiomyolipomu od maligního renálního karcinomu.

Výsledky studií zabývajících se biopsiemi renálních expanzí jsou v mnoha ohledech obdobné. S nediagnostickou informací je třeba počítat v 12 až 20 % případů, přesnost stanovení maligní nebo benigní povahy procesu se pohybuje okolo 90 %, přesnost odlišení histologického subtypu je udávána v rozmezí 80 až 90 %, určení jaderného gradingu mezi 50 až 75 % [65 - 68]. Výsledkově horší je situace u cystických tumorů, kde se bioptická verifikace shoduje s postoperačním nálezem pouze u cca 50 % případů [68]. Poměrně překvapivě je dle některých studií srovnatelná diagnostická výtěžnost tenkojehlové (FNAB) a tlustojehlové (Core) techniky [66, 69]. I studie pracující s velkými patientskými soubory neprokázaly významně zvýšené riziko krvácení při použití tlustojehlové biopsie ve srovnání s tenkojehlovou či zanesení nádorových buněk do retroperitonea punkčním kanálem [65 - 69]. Výsledky u biopsií objemných expanzí i malých nádorů (velikosti do 40 mm) se významněji neliší [69, 70].



*Obr. 20. Perkutánní biopsie drobné vaskularizované expanze u pacienta s renální insuficiencí a po implantaci kardiostimulátoru. Tato dvě fakta jsou kontraindikací provedení CT respektive magnetické rezonance s podáním kontrastní látky intravenózně. Expanze v ultrasonografickém obraze s použitím barevného mapování dopplerovské energie (A), přístupová cesta bioptického instrumentária pomocí CT (B). Biopsie verifikovala světlobuněčný karcinom.*

Tato literární fakta však často naráží na praktická úskalí našich podmínek, kde je hodnotícím patologem jednoznačně preferována tlustojehlová technika s odběrem co největšího množství nádorové tkáně. Tenkojehlové biopsie zahrnují velké procento nediagnostických výsledků či váhavých vyjádření o povaze expanzí.

Obecně lze konstatovat, že výsledek biopsie může změnit léčebnou strategii, nicméně poměrně vysoký počet nediagnostických vzorků ji zatím do širší klinické praxe neuvedl. Biopsie tedy zůstává rezervována pro indeterminované expanze (Obr. 20). Avšak ani diagnóza benigního tumoru neznamena pouze pozorování. Angiomyolipom při dosažení velikosti 40 mm a větší je až v 90 % symptomatický a ve více než polovině případů významně krvácí, což může v krajním případě vést k hemoragickému šoku v rámci Wunderlichova syndromu [104]. Z tohoto důvodu se tedy stává chirurgickou lézí. U onkocytomů dochází k nárůstu velikosti a objemu s totožnou rychlostí jako u karcinomu, zhruba jedna třetina z nich je symptomatická a v průběhu sledování dojde k resekcímu zákroku 20 až 40 % případů [69, 71].

### **1.2.8. Léčba**

Vzhledem ke známému faktu chemorezistence i radiorezistence karcinomu ledviny hraje nejdůležitější roli v terapii chirurgická léčba.

#### **1.2.8.1. Chirurgická léčba**

Úmrtnost na karcinom ledviny byla před zavedením chirurgické léčby Robsonem v roce 1963 enormní. Samozřejmě zde významnou roli hrála též absence kvalitních zobrazovacích metod a renální malignity byly diagnostikovány až v pokročilých stadiích. V původním Robsonově konceptu znamenala radikální nefrektomie odstranění ledviny i s tukovým pouzdrem, Gerotovou fascií, stejnostrannou nadledvinou a s retroperitoneální lymfadenektomií [72]. V průběhu let bylo opakovaně prokázáno, že takto extenzivní výkon není vždy nutný, především u lokálně nepokročilých forem. Radikální nefrektomie nadále zůstává zlatým standardem u nádorů kategorie T1b a vyšších dle TNM klasifikace, tedy nad 4 cm velikosti či u nádorů s afekcí centrálního sinu ledviny. Lze ji provést otevřeně nebo za použití méně invazivních přístupů laparoskopicky či retroperitoneoskopicky. Mezi laparo- a retroperitoneoskopickými technikami nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly při sledování kalibru použitého instrumentária, operačního času, nutnosti konverze výkonu, krevních ztrát, potřeby analgetik, délky hospitalizace či následných komplikací [73 - 75]. Jediným rozdílem je možnost časnějšího perorálního příjmu potravy po retroperitoneoskopickém typu operace. V porovnání s otevřenou nefrektomií je jistě též výhodou menší velikost operační rány v lumbální oblasti.



S rozvojem dovedností a operačního instrumentária se dostávají intenzivně do popředí tyto méně invazivní operační přístupy i u nádorů kategorie T1b či T2, ojediněle i stadií T3 [76, 77].

V léčbě menších expanzí je tendence k zachování části zdravého parenchymu ledviny a odstranění nádoru s lemem nepostižené tkáně, tzv. ledvinu šetřící operace (Nephron Sparing Surgery, NSS). I zde se setkáváme s přístupy otevřenými, laparoskopickými, kombinovanými (např. rukou asistovaná parciální nefrektomie) či s použitím různého instrumentária, vč. radiofrekvenční resekce nebo robotické operativy [78 - 80]. Důležitost nedosahování nádorové tkáně do okrajů resekční plochy (tzv. pozitivních resekčních okrajů) z hlediska novějších poznatků nehraje zásadní roli. Pozitivní chirurgické okraje bývají zachyceny ve zhruba 5 % případů, bez významnější závislosti na zvoleném resekčním postupu [33, 81]. Pokud jsou pacienti s histologickým nálezem pozitivních resekčních okrajů pouze sledováni, u naprosté většiny nedochází ke vzniku lokální recidivy s nutností nefrektomie ani ke generalizaci, jejich pětileté nádorově specifické přežití se pohybuje až okolo 98 % [82]. Tedy z onkologického hlediska není statisticky významný rozdíl mezi pacienty resekovanými dle výsledné histologie i s lemem zdravé tkáně a nemocnými s nádorem zasahujícím do operačního místa. Novější techniky navíc nabízejí možnost destrukce tkáně resekční plochy a tedy její nekrozu (např. operační radiofrekvenční resekce). I přes tyto skutečnosti se v praxi udává jako vhodné ponechat alespoň 5 mm lemu zdravé tkáně jako resekční okraj. Jednoznačnou indikací k záchovné operaci je bilaterální nádorová expanze, tumor funkčně či morfologicky solitární ledviny a renální karcinom sdružený s genetickou predispozicí s tvorbou mnohočetných malignit ledvin. Tato indikační kritéria se prakticky zcela překrývají s použitím tkáňových destrukčních technik, pouze s jediným rozdílem a tím je možnost (či naopak nemožnost) užití celkové anestezie.

Adrenalektomie na stejné straně jako je renální expanze se v současné době provádí u objemných tumorů velikosti nad 7 cm, tedy kategorie T2a a vyšší, při podezření na metastatické či infiltrativní postižení ze zobrazovacího vyšetření a při peroperační suspekci. Postižení stejnostranné nadledviny je klasifikováno jako T4, afekce druhostranná jako M1. Lokalizace primárního nádoru v horním, středním a dolním segmentu ledviny má totožnou frekvenci výskytu metastáz v nadledvině [83]. V případě menšího tumoru uloženého v horní části ledviny se tedy nemusí rutinně provádět adrenalektomie. I přes podezření na metastatické postižení nadledviny bylo prokázáno, že pouze zhruba 13 % těchto případů při výsledném histologickém zkoumání resekátu potvrdilo nádorovou tkáň renálního původu [84]. Nádorově specifické přežití u pacientů bez postižení nadledviny a po adrenalektomii s kompletně odstraněnou metastázou se neliší [83].

Retroperitoneální lymfadenektomie (RLA) v rámci nefrektomie zůstává kontroverzní otázkou. Postižení uzlin významně zhoršuje prognózu nemocných. Nádorově specifické přežití, podobně jako při vzdálených metastázách renálního karcinomu, se v porovnání s negativním nálezem značně snižuje [85, 86].

Existuje velká randomizovaná studie, která rozdělila pacienty s nádory ledvin do dvou skupin. U jedné části byla provedena nefrektomie s lymfadenektomií a u druhé bez RLA. Bylo prokázáno, že postižení uzlin měla pouze 4 % pacientů, což nepřináší statisticky významný benefit ani ve smyslu nádorově specifického i celkového přežití ani času do event. progresu, to vše v rámci dvacetileté dispenzarizace [87]. RLA je tedy indikována na základě podezření ze zobrazovacích vyšetření či peroperačního nálezu, rutinně při resekcích zákrocích prováděna není.

#### **1.2.8.2. Tkáňové destrukční techniky**

Alternativou miniinvazivních chirurgických metod jsou tkáňové destrukční techniky. Jde o zavedení speciálního instrumentária do nádorové afekce, její následné zničení při zachování nádorem nepostižené tkáně ledviny. Názvy jednotlivých metod se odvozují od použité technologie. Mezi tyto techniky patří historicky alkoholizace, nověji pak kryoablace, laserová ablace (LITT), mikrovlnná ablace (MWA), ireverzibilní elektroporace (IRE), radiofrekvenční ablace (RFA) a metoda vysokointenzitního fokusovaného ultrazvukového svazku (HIFU, High Intensity Focused Ultrasound). V případě HIFU se jedná o jedinou ze zmíněných modalit, která není invazivní a u které není k dosažení cílového efektu nutné intervenčně zavádět do těla speciální instrumentarium. Známé skutečnosti, jako jsou stárnutí populace, stanovení diagnózy nádoru ve vyšším věku, tumory anatomicky nebo funkčně solitárních ledvin, četné interní komorbidity a tedy vysoká rizikovost celkové anestezie, která je pro operační zákroky nezbytná, vedou k zavádění co nejméně invazivních postupů.

Radiofrekvenční ablace (RFA) zaujala mezi výše uvedenými technikami výsadní pozici. Metoda je založena na tepelných účincích střídavého elektrického proudu o frekvenci řádově stovek kiloHertzů. Elektrický obvod je uzavřen mezi hrotem RFA jehly a plošnými zemnicími elektrodami, které jsou připevněny na stehnech pacienta. Dostatečné proudové hustoty je dosaženo v oblasti expandibilních hrotů instrumentária, jejichž postupným vysunováním lze definovat objem konečné tkáňové nekrozy.

RFA je rezervována pro nádory solitární ledviny a především pro pacienty s mnohočetnými komorbiditami, kteří jsou kategorizováni na základě rizika celkové anestezie dle ASA do skupiny 3 a 4. Preprocedurální biopsie expanze většinou nebývá vyžadována, nicméně na některých pracovištích (typicky v Severní Americe) je prováděna [91, 92]. Jde prakticky výlučně o terapii malých expanzí do 4 cm, tedy T1a, které byly diagnostikovány incidentálně a které byly v dřívějších dobách určeny pouze ke sledování. Velké studie vč. metaanalytických jsou v literatuře dostupné [91 - 94]. Jejich výsledky jsou v mnoha ohledech podobné. Lokální progresu růstu nádoru a non-ablace se pohybují do 10 % případů, čemuž odpovídá prakticky totožné procentuální vyjádření opakovaných výkonů [94].

Úspěšnost ablace nádorů velikosti do 3 cm je až 100 % [91 - 94]. Počet komplikací je zanedbatelný, délka hospitalizace je krátkodobá. Naší snahou je tedy zavést tuto techniku do širší praxe, etablovat ji jako vhodnou alternativu pro nemocné, kteří nejsou kandidáty chirurgického zákroku, při zachování vlastních renálních funkcí a minimu komplikací.

### 1.2.8.3. Onkologická léčba

Samostatnou problematikou je terapeutický přístup ke generalizovanému onemocnění. Zhruba jedna třetina nemocných má v době stanovení diagnózy již metastázy [92, 94, 95]. U více než třetiny nemocných, kteří podstoupí nefrektomii s kurativním záměrem, se objeví metastatické ložisko v průběhu dispenzarizace.



Obr. 21. Vícečetné lokální recidivy v lůžku po levostranné nefrektomii pro světlobuněčný karcinom, které jsou zachyceny v CT obraze po podání kontrastní látky intravenózně. Vyšetření bylo provedeno v rámci dispenzarizace v odstupu 6 měsíců po chirurgickém zákroku. Hypervaskularizované porce odpovídají nádorové tkáni. Nádorové struktury jsou zachyceny transversálně v arteriální fázi (A), v nefrografické fázi (B) a v koronární rovině (C).

Často se dceřinné ložisko objevuje solitárně a i v několikaletém odstupu od radikálního zákroku. Léčba se udržuje ve dvou základních liniích – chirurgická a biologická cílená terapie [96]. Tyto základní směry se však mohou vzájemně kombinovat.

Cytoreduktivní nefrektomie, tedy odstranění ledviny s primárním karcinomem u pacientů s generalizovaným onemocněním, byla v minulosti často prováděna. Samostatná nefrektomie prodlužuje celkové přežití o cca 6 měsíců, s mírným snížením kvality života, které je zapříčiněno operačním zákrokem [88].

V porovnání s jednotlivými typy cílené biologické léčby má cytoredukční nefrektomie srovnatelný efekt, především co se týče délky celkového i nádorově specifického přežití, ale také doby přežití bez progresu onemocnění (PFS, progression-free survival) [89]. Nefrektomie nevykazuje přínos při stadiu T4 pokud jsou současně postiženy též lymfatické uzliny. Pokud však tyto pokročilé tumory nemají v jedné době afekci retroperitoneálních uzlin, tak pacienti z chirurgické léčby významně profitují proti pacientům neoperovaným, medián celkového přežití u operovaných 48 měsíců je proti 6 měsícům u neoperovaných významně delší [90]. Lze též oba tyto postupy kombinovat, typicky u pacientů, kteří zareagují na systémovou léčbu regresí rozsahu choroby a snížením jejího stagingu s následně provedenou nefrektomií. Cytoredukce by měla obsáhnout více než 75 % celkového objemu nádorové tkáně a naopak by neměla být upřednostňována při současném metastatickém postižení jater a mozku.

Dlouhodobě je prokázán přínos metastazektomie, především v případě detekce solitárního dceřinného ložiska. Více než polovina těchto afekcí postihuje plicní tkáň. Pětileté přežití se při úspěšně zvládnuté proceduře pohybuje okolo 50 % [33, 95, 96]. Chirurgické odstranění metastáz by se mělo provádět při postižení maximálně dvou orgánových lokalizací. Do této kategorie též spadá resekce případné lokální recidivy z lůžka po nefrektomii (Obr. 21).

Cílená biologická léčba (též systémová či targeted therapy) prakticky nahradila dosavadní imunoterapii. Interferon alfa (INF  $\alpha$ ) či interleukin-2 (IL-2) jsou tedy nahrazovány biologickými léčivými, jako jsou monoklonální protilátka proti VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor, vascular endothelial growth factor) bevacizumab, inhibitory tyrozinových kináz sunitinib, sorafenib a pazopanib a inhibitory mTOR kinázy (enzymu receptoru pro Rapamycin savců, mammalian Target of Rapamycin) temsirolimus a everolimus [96 - 98]. Souhrnně se dá říct, že se jedná o látky, jejichž cílem je blokáda růstových faktorů či jejich receptorů podílejících se na angiogenezi a nádorové proliferaci. Všechny zmíněné součásti léčby procházejí v posledních letech velice intenzivním vývojem. V této době je uznáváno terapeutické schema, využívající v první linii léčby protilátku proti VEGF nebo inhibitory tyrozinových kináz [96, 98]. Při známkách progresu a tedy jako lék druhé linie je přidáván inhibitor mTOR kinázy [99]. Tyto jednotlivé látky se v literatuře doporučují podávat v různých vzájemných kombinacích, komplexnost problematiky je stále otázkou probíhajících klinických studií.

Přístup ke generalizovanému onemocnění je též v některých případech vázán na chirurgickou resekci primárního tumoru či metastáz [95, 96]. I v této éře je kompletní odpovědi dosaženo u minimálního procenta nemocných, ve většině případů je maximálním terapeutickým efektem stabilizace nádorového onemocnění, prodloužení intervalu bez progresu choroby (PFS) či celkového přežití. I nadále je generalizovaný karcinom ledviny nevyléčitelným stavem.

Za symptomatickou léčbu můžeme považovat embolizaci renální tepny či jejích větví při hemodynamicky významné hematurii, radioterapii mozkových či kostních metastáz a v neposlední řadě léčbu bolesti.

#### **1.2.8.4. Aktivní sledování**

V posledních letech se dostává do popředí též otázka zcela opačného přístupu než je co možná nejradikálnější terapie a to pouhé aktivní sledování procesu (Active Surveillance, AS). Aktivní sledování není jednoznačně definováno, nicméně většina literárních zdrojů udává nutnou bioptickou verifikaci nádoru a následně zobrazovací vyšetření expanze (ultrasonografie, CT či magnetická rezonance) v odstupech 3 a 6 měsíců od stanovení diagnózy a poté v 6-timěsíčních cyklech [129, 130]. U nemocných ve velmi pokročilém věku či závažném celkovém klinickém stavu lze tuto variantu využít, nicméně výborná tolerance a malá zátěž jednotlivých tkáňových destrukčních technik posouvají možnost pouhého aktivního sledování nádorového onemocnění na samostný okraj zájmu. Často i po svobodném zvolení tohoto postupu některými pacienty dochází po několikaměsíčním časovém období k přehodnocení původních hodnot a tedy k léčbě pomocí ablace [103].

## 2. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

Pro tuto práci byla stanovena následující hypotéza. Perkutánní radiofrekvenční ablace je bezpečná léčebná technika s potenciálem získat lokální kontrolu nad nádorovým onemocněním ledviny ve střednědobém i dlouhodobém časovém horizontu.

Práce se zabývá skupinou nemocných s nádorovou expanzí ledviny, u kterých byla z různých důvodů kontraindikována radikální chirurgická terapie a kteří byli léčeni pomocí perkutánní radiofrekvenční ablace. Podle dosavadního schématu by tito pacienti nebyli léčeni a vyčkávalo by se na postupné rozšíření nádorového onemocnění a poté na onkologickou terapii. Získání lokální kontroly nad tumorozním procesem by mělo významně zlepšit prognózu nemocných *quoad vitam et sanationem*.

Cíle práce jsou následující:

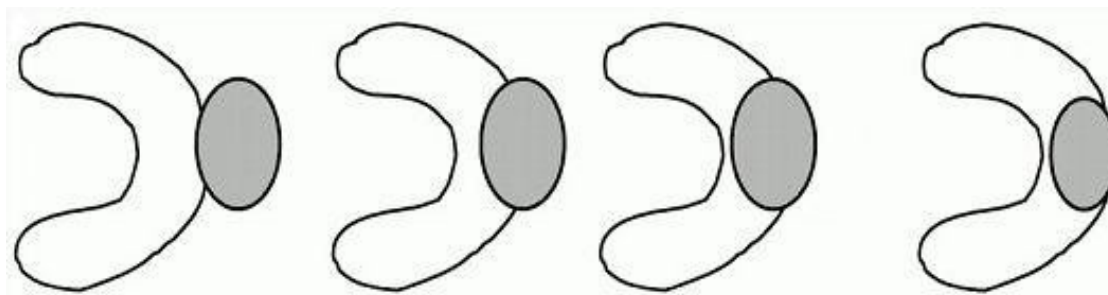
1. Zhodnotit technickou úspěšnost perkutánní radiofrekvenční ablace u osob s nádorovými expanzemi ledvin.
2. Prokázat efektivitu léčby nádorů ledviny pomocí radiofrekvenční ablace při srovnání s přirozeným vývojem onemocnění, začlenit tedy tuto terapeutickou alternativu do stávajícího léčebného schématu.
3. Posoudit bezpečnost radiofrekvenční ablace a zhodnotit komplikace této léčby.

### 3. SOUBOR NEMOCNÝCH, METODA A STATISTICKÁ ANALÝZA

#### 3.1. Charakteristika souboru nemocných

V období mezi únorem 2006 a koncem října 2013 byla prospektivně sledována skupina 64 pacientů. Soubor byl tvořen 41 muži (64 %) a 23 ženami (36 %), věkového rozmezí 52 až 85 let (medián 76 let), u nichž byla provedena perkutánní radiofrekvenční ablace 68 renálních tumorů velikosti 12 až 60 mm v maximálním rozměru (medián 27 mm). Tyto intervenční výkony byly prováděny pod CT kontrolou, přičemž v 5 případech byla navíc použita technika CT skiaskopie. Byl kladen důraz na správné stanovení indikací, přípravu nemocného, technické aspekty provedení samotného výkonu, možné komplikace, prevenci jejich vzniku a sledování úspěšnosti výkonu. Začátkem sledování byl stanoven den první radiofrekvenční ablace, sledování bylo ukončeno datem uzávěru studie (31. října 2013), poslední známou kontrolou nemocného pomocí zobrazovacích technik či dnem smrti pacienta. Doba sledování pacientů se pohybovala v rozmezí od 4 do 92 měsíců (medián 51 měsíců).

Mezi indikované se zařadily renální tumory u pacientů se solitární ledvinou (14 tumorů, 20,6 %) a nádory pacientů s vícečetnými komorbiditami, které nemocné diskvalifikovaly z radikálního chirurgického zákroku (54 tumorů, 79,4 %) pro výrazně rizikovou celkovou anestezii. Z hlediska uložení se v 38 případech (55,9 %) jednalo o expanze exofytické, u 30 tumorů (44,1 %) byla lokalizace intraparenchymová. Nádory lokalizované v centrálním sinu ledviny jsou pro vysoké riziko komplikací kontraindikovány k tomuto zákroku, vhodné jsou tedy expanze uložené exofyticky či intraparenchymově (Obr. 14 a Obr. 22).



Obr. 22. Schematické znázornění uložení nádorových expanzí ledviny, které jsou vhodné k perkutánní ablacii. Zleva směrem doprava jsou postupně zobrazeny lokalizace exofytické až intraparenchymové.

Diagnoza byla stanovena na základě vícefázického CT vyšetření břicha s podáním bolusu kontrastní látky intravenózně u 58 expanzí (85,3 %), v osmi případech na základě vyšetření magnetickou rezonancí s podáním kontrastní látky intravenózně (11,8 %).

Za diagnostický byl na CT považován nález beztukové měkkotkáňové nehomogenní hypervaskularizované ložiskové expanze, v arteriální či nefrografické fázi při CT vyšetření s opacifikací o více než 20 Hounsfieldových jednotek (HU), v naprosté většině případů však byla tato patologická opacifikace výrazně vyšší, okolo 100 HU. Ve dvou případech (2,9 %) nebyla diagnóza validně stanovitelná pomocí zobrazovací metody a bylo přistoupeno k bioptické verifikaci, která potvrdila renální karcinom (Obr. 20). Z hlediska stanovení diagnózy jsme užívali stejné parametry, které jsou dostatečné pro radikální chirurgické řešení. Všichni pacienti byli prezentováni na mezioborovém indikačním semináři, v kooperaci s urology a onkology.

### 3.2. Technika výkonu

Všechny zákroky byly uskutečněny se souhlasem nemocného po vysvětlení povahy onemocnění, předpokládaného efektu procedury včetně možných komplikací a jejich případného řešení. Výkony byly prováděny pomocí StarBurst instrumentária (AngioDynamics, Queensbury, USA), použity byly instrumenty StarBurst XL a StarBurst SemiFlex délky 10, 15 a 25 cm, s expandibilními elektrodami délky 3 až 7 cm (Obr. 23 a Obr. 24).

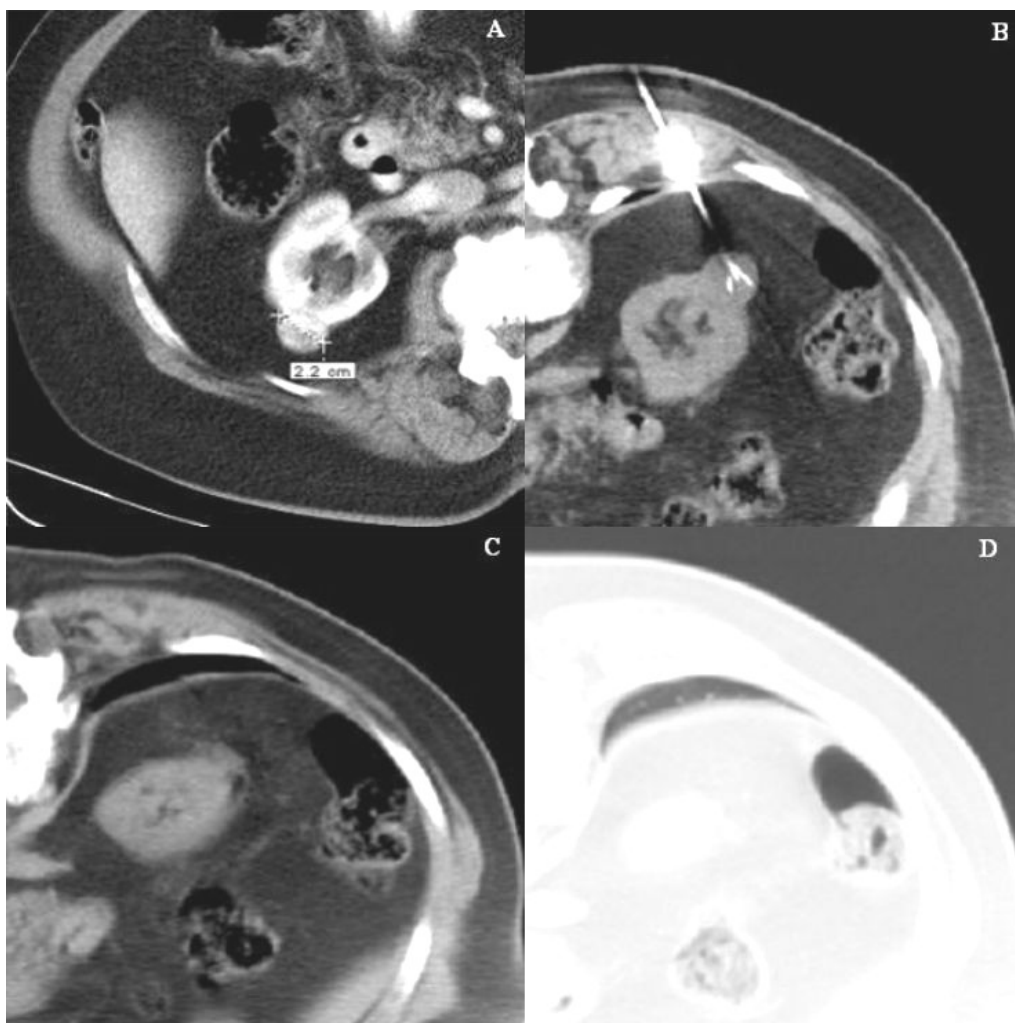


Obr. 23. Radiofrekvenční instrumentarium StarBurst SemiFlex (A) a možnost jeho použití během procedury na CT stole (B).



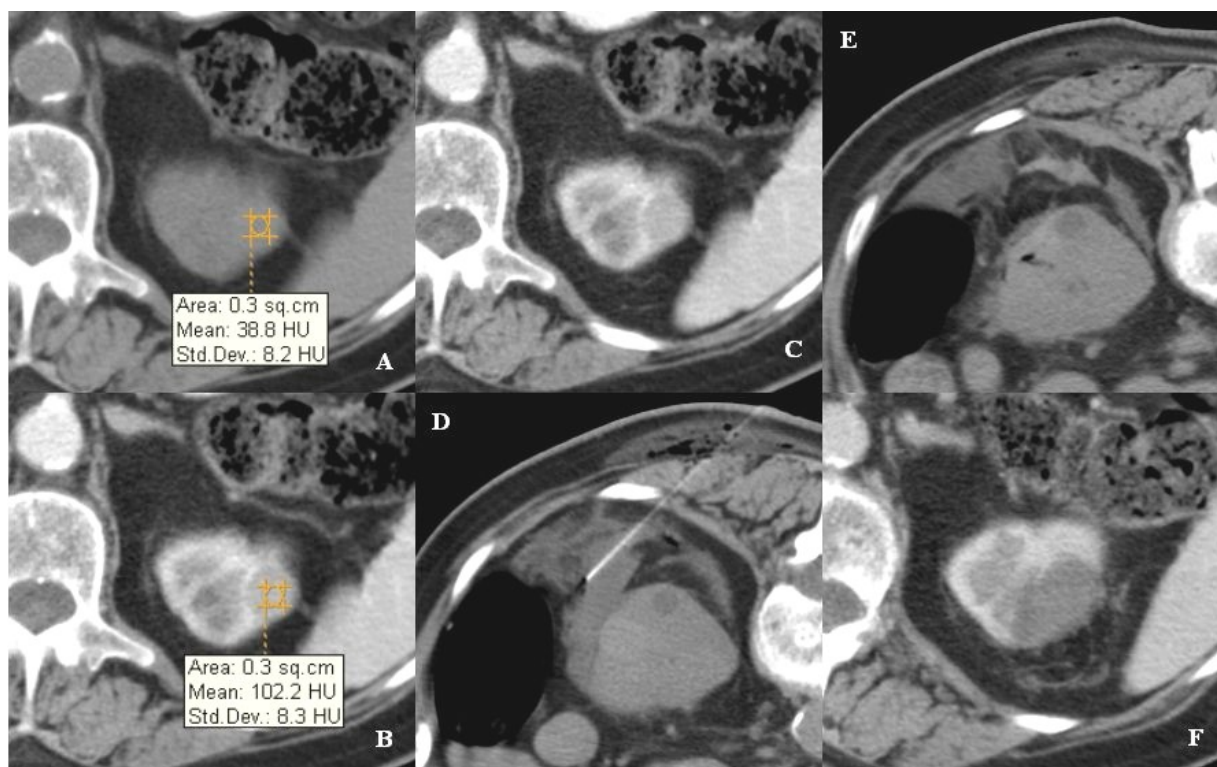
Tyto instrumenty byly v průběhu výkonu připojeny k radiofrekvenčnímu generátoru RITA 1500X (AngioDynamics, Queensbury, USA) s těmito parametry nastavení (příkon 150 až 200 W, doba ablace 5 až 12 minut). Cílová tkáňová teplota je v průběhu procedury kontrolována, pohybuje se mezi 100 až 115 °C. Déletrvající teploty přes 125 °C vedou ke karbonizaci tkáně v okolí elektrody a poruše přenosu tepelné energie k další nádorové tkáni.

Pozice RFA sondy byly kontrolovány a též k následnému sledování pacientů byl užit výpočetní tomograf Siemens Somatom Plus 4 a od roku 2009 Siemens Somatom Definition AS Plus (Siemens, Erlangen, Německo), u kterého jsme v 5 případech použili k přesnému zavedení instrumentária CT skioskopii. Doplňkově též byl k výkonu použit ultrasonografický přístroj Siemens Acuson X300.



*Obr. 24. Průběh RFA procedury v CT obraze. Preprocedurální vizualizace 22 mm hypervaskularizované expanze pravé ledviny (A). Zavedení instrumentária se samoexpandibilními elektrodami do tumoru, pacient v poloze na břicho (B). Kontrolní sken po výkonu vylučující závažné krvácení (C) či pneumothorax (D).*

Výkony byly prováděny v lokální anestezii trimekainem (Mesocain, Zentiva, Praha, Česká Republika) a v analgosedaci 1% propofolem (Propofolum, Fresenius Kabi AB, Bad Homburg, Německo). Před započítím procedury byly sledovány parametry krvácivosti a to hodnoty INR (nižší než 1,5) a aPTT (nižší než 1,3). Pacient byl vždy pod trvalou kontrolou lékaře KARIM (Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny) naší nemocnice. Jím byly monitorovány vitální funkce jednotlivých pacientů. Po dokončení výkonu byla provedena pokaždé série kontrolních nativních CT řezů k vyloučení časných komplikací (Obr. 24). Doba trvání celé procedury nepřekročila včetně všech nezbytných příprav 60 minut, přičemž na dobu analgosedace pacienta nepřipadlo nikdy více než 15 minut z celého časového rozsahu výkonu. Každý výkon byl zakončen tzv. track ablation, tedy radiofrekvenční ablací punkčního kanálu jehly, k zamezení eventuálního rozšíření nádorových buněk do retroperitonea či měkkých tkání. Pacient byl po výkonu sledován na pooperačním oddělení KARIM, poté na standardním lůžkovém oddělení urologické kliniky a následující den byl propuštěn do domácí péče.



Obr. 25. Hydrodisekce. Drobný hypervaskularizovaný tumor v horním polu levé ledviny, s denzitometricky měřeným nárůstem opacifikace ve venózní fázi o 64 HU (A, B, C). Instilace 150 ml fyziologického roztoku Chiba jehlou do peritumorózní pojivové tkáně s cílem oddálit v okolí procházející tračník, pacient v poloze na břiše (D). Postablační sken, který neproказuje komplikace typu perforace tlustého střeva (E). Kontrolní CT vyšetření s intravenózním podáním kontrastní látky v odstupu 1 měsíce, prokazující úspěšně provedenou proceduru (F).

U dvojice expanzí byla pro zvýšení bezpečnosti výkonu provedena před vlastní ablací navíc ještě tzv. hydrodisekce, tedy instilace 150 ml fyziologického roztoku pomocí Chiba jehly z důvodu arteficiálního zvětšení prostoru v okolí expanze a oddálení v okolí procházejícího tračnicku (Obr. 25). V případě dvou největších tumorů byla RFA provedena v odstupu 24 hodin po předchozí selektivní arteriální embolizaci s použitím kombinace n-butyl-2-kyanoakrylátu (Histoacryl, B. Braun Medical, Melsungen, Německo) a olejové kontrastní látky (Lipiodol Ultra-fluide, Guerbet, Roissy, Francie) v poměru 8:1 (Obr. 26).



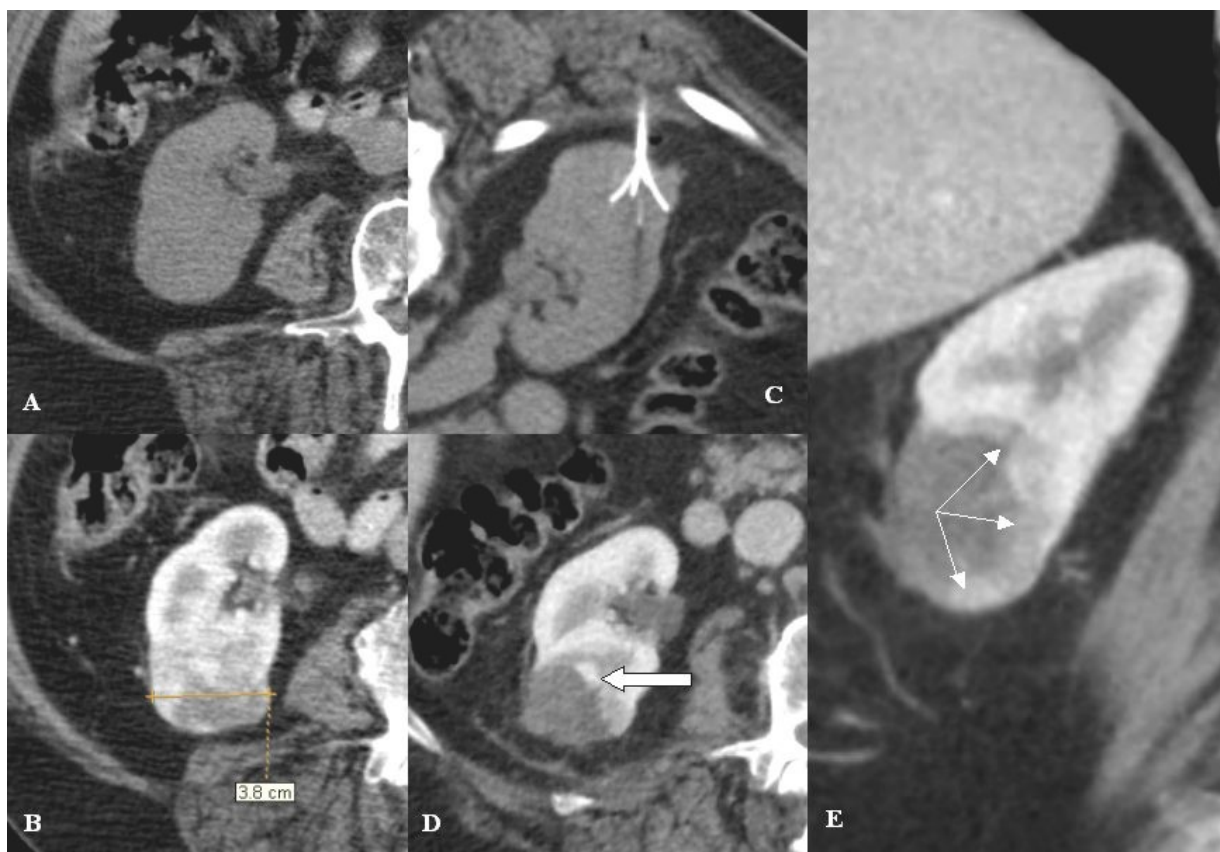
Obr. 26. Kombinovaná léčba objemné expanze dolní části levé ledviny a její komplikace. Hypervaskularizovaná expanze zobrazená při selektivní angiografii (A). Stav po arteriální embolizaci (B). Překrývající se (overlapping) radiofrekvenční ablace, pacient v poloze na břiše (C, D). Komplikace výkonu – peritumorozní (E) a psoatický (F) hematom - při následné kontrole v odstupu 1 měsíce na CT vyšetření s intravenózním podáním kontrastní látky.

### 3.3. Recidivy a reintervence

Následná dispenzarizace probíhala ve spolupráci s urologem v příslušných časových odstupech s kontrolou klinického stavu, laboratorních hodnot renálních funkcí po RFA nádorů solitární ledviny (stanovovala se sérová hladina kreatininu) a zobrazovacími metodami

(CT s bolusem kontrastní látky intravenózně u 56 nemocných nebo v osmi případech magnetická rezonance s podáním kontrastní látky intravenózně), které byly prováděny v odstupu 1, 6, 12 měsíců a poté s ročními odstupy od úvodního výkonu. Vyšetření pomocí CT bylo preferováno u pacientů, u kterých bylo možno podat jodovou kontrastní látku intravenózně, tedy s přiměřenými renálními funkcemi. Při elevaci laboratorních hodnot renálních funkcí (při zvýšení serové hladiny kreatininu nad 150  $\mu\text{mol/l}$ ) byli pacienti indikováni k magnetické rezonanci. Za úspěšnou byla považována ablace s absencí opacifikace po podání bolusu kontrastní látky intravenózně s eventuální retrakcí okolní tkáně charakteru jizvy (Obr. 29).

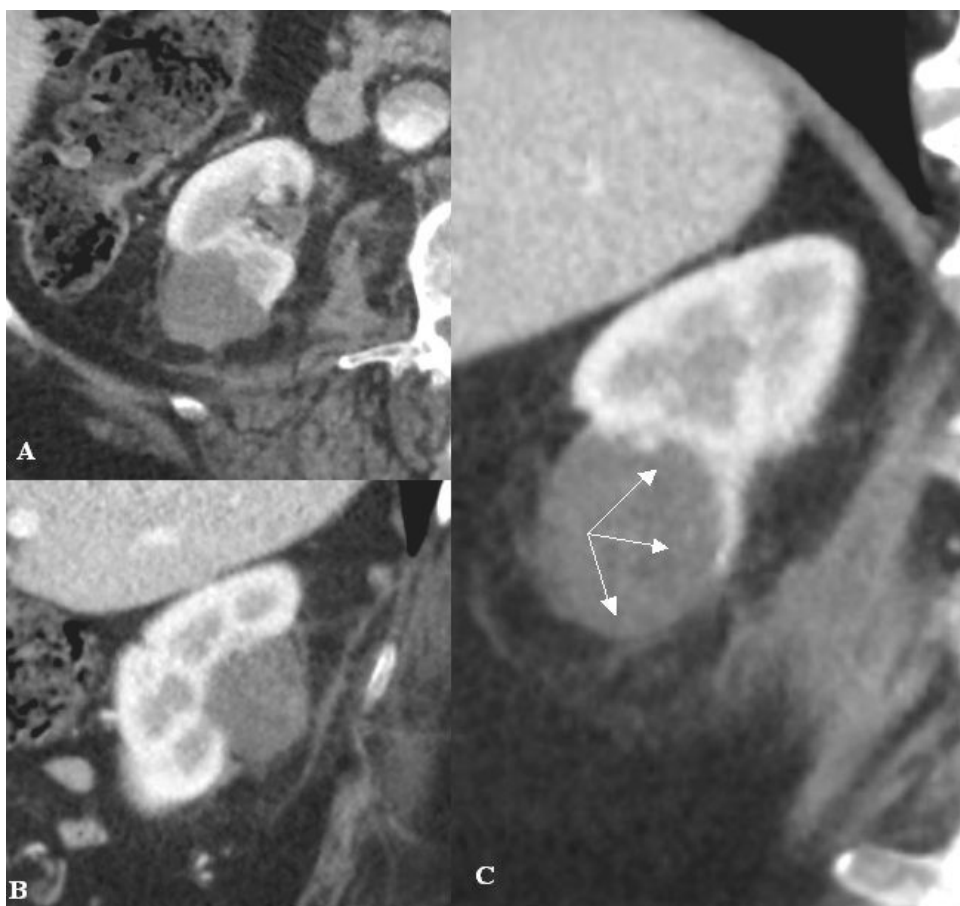
Bylo-li z některého hlediska vysloveno podezření na neúplnou léčbu či recidivu a tedy perzistenci nádorové tkáně, provedli jsme další procedury radiofrekvenční ablace (Obr. 27 a 28). Technika reablace se nijak nelišila od prvovýkonů, byl brán zřetel především na lokalizaci reziduální opacifikující se tkáně.



Obr. 27. Neúplná ablace nádorové expanze velikosti 38 mm. Hypervaskularizovaný tumor pravé ledviny na nativním (A) a postkontrastním (B) CT vyšetření v nefrografické fázi. Zvolená ablační zona směřují více k laterální části nádoru (C). Kontrolní CT vyšetření s intravenózním podáním kontrastní látky v odstupu 1 měsíce po provedené proceduře prokazuje vitální tumorózní tkáň (šipky) v transversální (D) a koronární (E) rovině.

### 3.4. Statistické zpracování dat

Pro hodnocení základních kvantitativních charakteristik souboru byly využity rozmezí hodnot a medián. Tyto parametry byly porovnávány ve vztahu k recidivám a komplikacím pomocí neparametrických testů Mann-Whitney a Kolgomorov- Smirnov. Kvalitativní data byla určena nejprve popisně a ve vztahu s některými kvantitativními parametry pomocí  $\chi^2$  testu v kontingenční tabulce případně Fisherova přesného testu. Ke zhodnocení doby přežití jsme použili Kaplan-Meierovu empirickou křivku, a to jednotlivě pro celkové přežití, pro dělení dle recidivy a podle komplikací. Navíc je log-rank testy vyhodnoceno, zda se křivky přežití ve skupinách liší. Statistická významnost byla stanovena na hladině významnosti  $p = 0,05$ . Zpracování bylo provedeno programem NCSS 9 (NCSS, LLC, East Kaysville, Utah, USA).



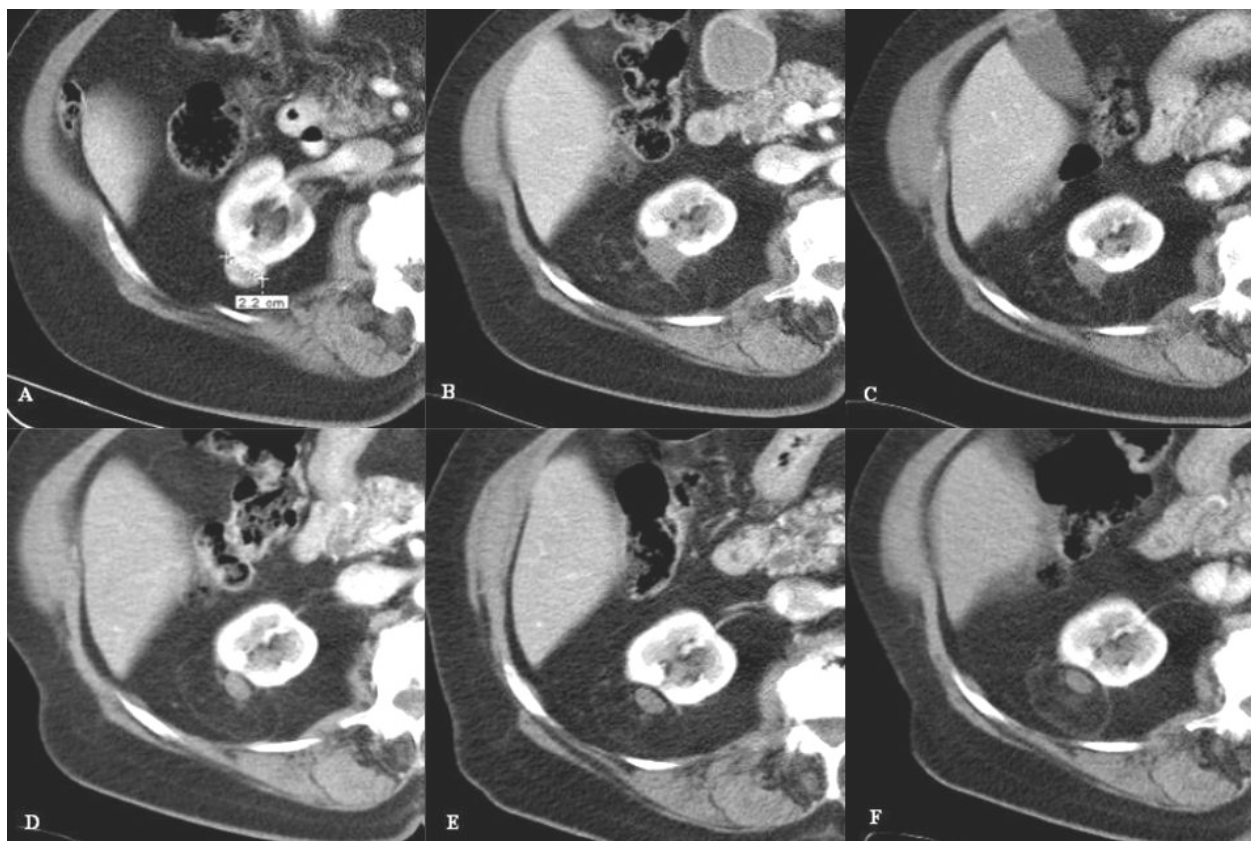
*Obr. 28. Reablace. Stav po ablaci expanze a recidivy zobrazené na Obr. 27. Kontrolní CT vyšetření s intravenózním podáním kontrastní látky v odstupu dalšího měsíce již neprokazuje přítomnost reziduální nádorové tkáně (šipky). Efekt ablace je zobrazen v transversální (A), sagitální (B) a koronární (C) rovině. Dle Tabulky 1 jde o pacienta číslo 38, který byl v době ukončení studie 44 měsíců po ablaci bez známek reziduálního nádorového postižení.*



## 4. VÝSLEDKY

### 4.1. Doba sledování a úspěšnost radiofrekvenční ablace

Celková doba sledování pacientů v souboru se pohybovala v rozmezí od 4 do 92 měsíců (průměrná doba 46,7 měsíce, medián 51 měsíců). Během výše uvedeného období jsme na našem pracovišti provedli 91 perkutánních radiofrekvenčních ablací pro 68 renálních tumorů u 64 pacientů pod kontrolou výpočetní tomografie.



*Obr. 29. Úspěšná ablace drobné nádorové expanze pravé ledviny. Preprocedurální nález hypervaskularizované afekce velikosti 22 mm. Následující části zachycují kontrolní vyšetření pomocí CT s intravenózním podáním kontrastní látky v odstupu 1 měsíce (B), 6 měsíců (C), 12 měsíců (D), 24 měsíců (E) a 36 měsíců (F) od ablace. Úplný výpadek opacifikace a postupná retrakce svědčí pro správně provedenou proceduru.*

U 50 nádorů (73,5 %) byla ablace úspěšná již při prvním sezení, ve 13 případech (19,1 %) jsme provedli ještě druhou RFA proceduru (reRFA) a u 5 největších nádorů (velikosti 45 až 60 mm, 7,4 %) byla zapotřebí navíc třetí ablace. U nádorů menších než 27 mm byla vždy úspěšná již první procedura (Obr. 29).

pacient	velikost [mm]	Sledování [měsíce]	přežití	příčina smrti	recidiva	řešení	komplikace
1	30	92	žije	--	--	--	--
2	30/16	88	žije	--	--	--	--
3	36	88	žije	--	recidiva	RFA	--
4	22	85	žije	--	--	--	--
5	21/16	84	žije	--	--	--	--
6	33	84	žije	--	recidiva	RFA	--
7	40	4	zemřel	renální selhání	--	--	--
8	12	56	zemřel	karcinom prostaty	--	--	--
9	46	4	zemřel	karcinom plic	--	--	--
10	28	76	žije	--	--	--	--
11	35/35	51	zemřel	karcinom sigmoidu	--	--	--
12	60	79	žije	--	--	embolizace	hematom
13	45	38	zemřel	karcinom plic	--	--	--
14	34	78	žije	--	--	--	--
15	12	78	žije	--	--	--	--
16	60	78	žije	--	--	--	--
17	35	75	žije	--	--	--	--
18	28/23	74	žije	--	--	--	--
19	19	74	žije	--	--	--	--
20	26	10	zemřel	cholangiokarcinom	--	--	--
21	32	72	žije	--	--	--	--
22	45	71	žije	--	--	--	--
23	27	71	žije	--	--	--	hematom
24	24	71	žije	--	--	--	--
25	34	70	žije	--	--	--	--
26	15	70	žije	--	--	--	--
27	30	39	zemřel	infarkt myokardu	--	--	--
28	40	59	žije	--	--	--	--
29	20	61	žije	--	--	--	--
30	35	42	zemřel	karcinom sigmoidu	recidiva	nefrektomie	--
31	15	58	žije	--	--	--	--
32	35	50	žije	--	recidiva	nefrektomie	--
33	37	49	žije	--	--	--	hematom
34	57	47	žije	--	--	--	--
35	24	21	zemřel	srdeční selhání	--	--	--
36	25	44	žije	--	--	--	--
37	18	44	žije	--	--	--	--
38	38	44	žije	--	--	--	--
39	56	69	žije	--	--	embolizace	--
40	20	39	žije	--	--	--	--
41	22	37	žije	--	--	--	--
42	22	15	zemřel	jaterní selhání	--	--	--
43	40	34	žije	--	--	--	--
44	27	31	žije	--	--	--	hematom
45	27	32	žije	--	--	--	--
46	23	30	žije	--	--	--	hematom
47	20	29	žije	--	--	--	hematom
48	18	29	žije	--	--	--	--
49	32	28	žije	--	--	--	--
50	26	26	žije	--	--	--	--
51	38	23	žije	--	--	--	--
52	33	20	žije	--	--	--	--
53	24	20	žije	--	--	--	--
54	26	20	žije	--	--	--	--
55	20	19	žije	--	--	--	--

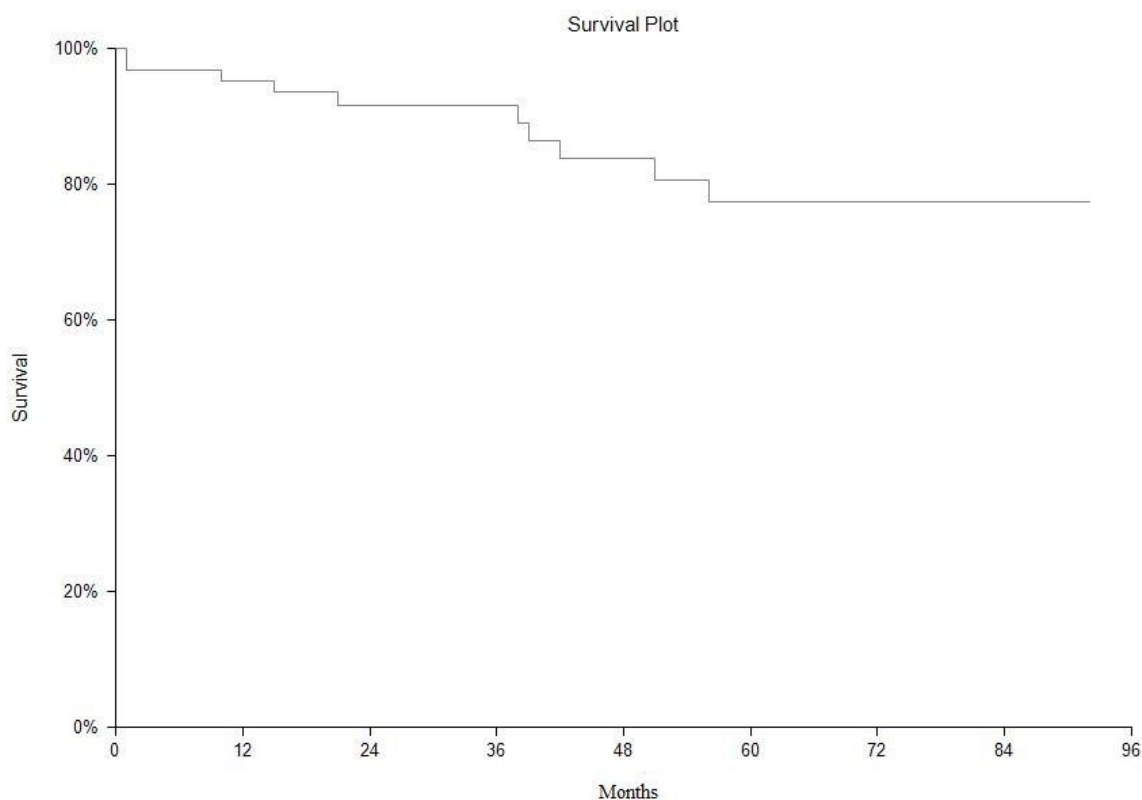
56	35	19	žije	---	---	---	---
57	25	19	žije	---	---	---	---
58	28	17	žije	---	---	---	---
59	22	13	žije	---	---	---	---
60	29	12	žije	---	recidiva	resekce	---
61	19	11	žije	---	---	---	---
62	18	8	žije	---	---	---	---
63	18	6	žije	---	---	---	---
64	30	4	žije	---	---	---	---

*Tabulka 1. Velikost nádorových expanzí, délka sledování po výkonu, doba přežití včetně uvedených příčin smrti, recidivy, jejich řešení a průkázané komplikace výkonů u jednotlivých pacientů.*

#### **4.2. Přežívání nemocných po radiofrekvenčních ablacích**

V průběhu sledování souboru zemřelo 10 pacientů (15,6 %). Jednalo se o 2 úmrtí v důsledku diseminace nemalobuněčného karcinomu plic, ve 2 případech na pokročilý karcinom sigmoidu a v jednom případě byla smrt zapříčiněna karcinomem prostaty, cholangiokarcinomem, jaterním selháním, akutním infarktem myokardu, srdečním selháním a akutní exacerbací chronické renální insuficience (Tabulka 1). Tedy ani jednou nebyla příčinou smrti diseminace nádorového onemocnění ledviny. Jeden nemocný zemřel necelé 2 měsíce po zákroku na náhlé srdeční selhání při exacerbaci chronické obstrukční plicní nemoci, úspěšnost provedené procedury v jeho případě nebyla stanovena. Tento pacient byl ze souboru vyřazen. Celkové dlouhodobé přežití je graficky znázorněno Kaplan-Meierovou empirickou křivkou přežití (Obr. 30). U nádorů solitární ledviny došlo v odstupu 1 až 6 měsíců po provedeném výkonu ke zcela minimálnímu nárůstu hladiny serového kreatininu, nikdy však tento nárůst nepřekročil 15 % původních preprocedurálních hodnot.

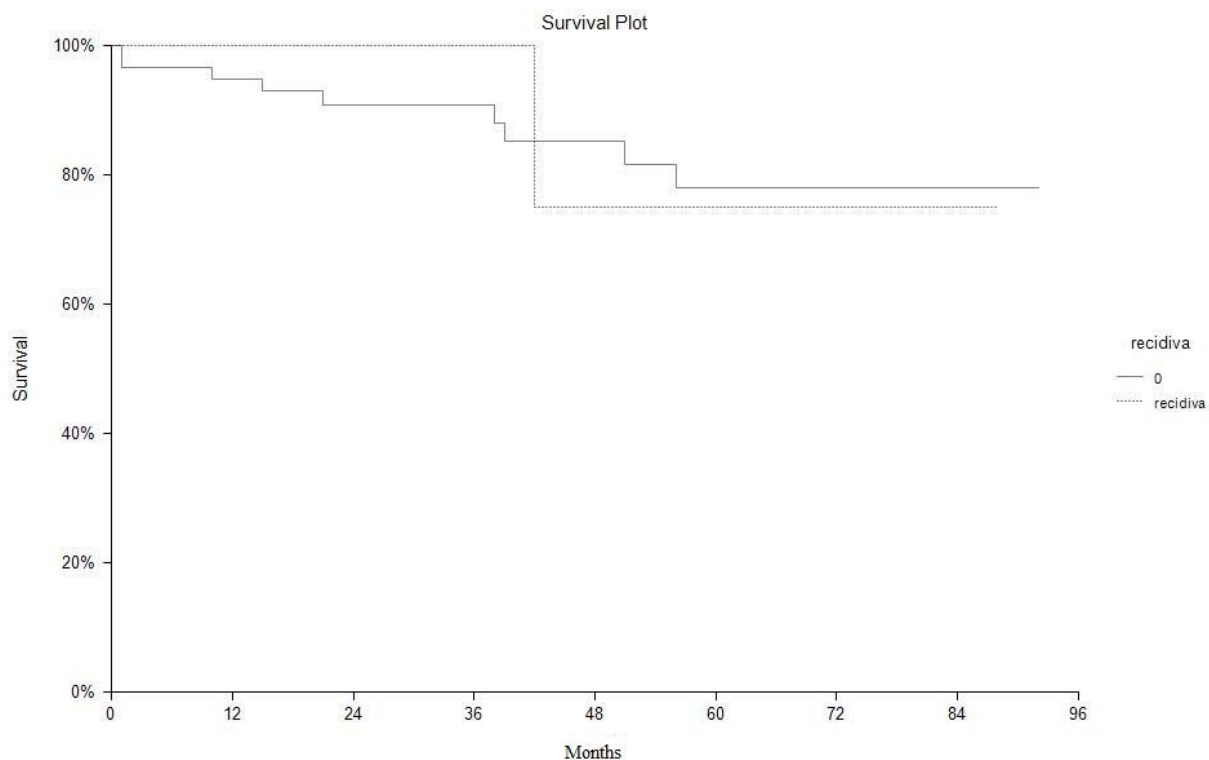




Obr. 30. Kaplan-Meierova empirická křivka pro celkové přežití pacientů v souboru.

### 4.3. Komplikace a jejich řešení

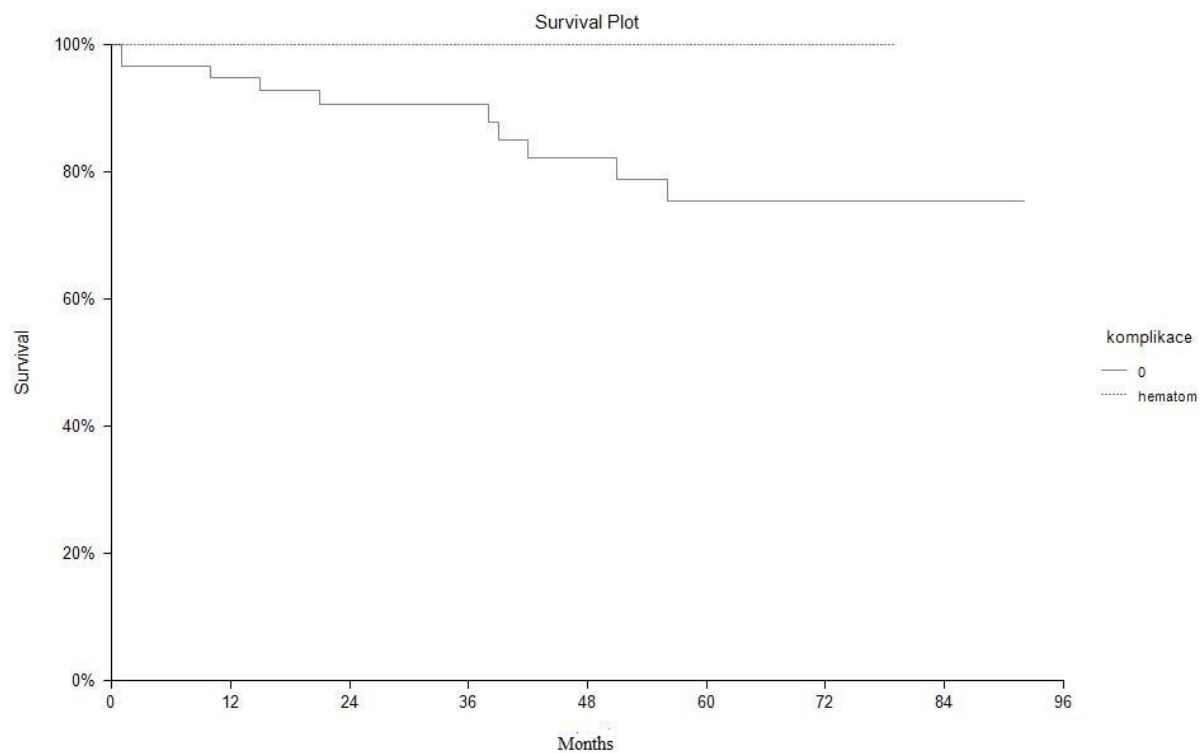
Časné komplikace (tedy peritumorozní či retroperitoneální hematom v úvodních 24 hodinách po ablaci) se vyskytly pouze v 6 případech z 91 výkonů (6,6 %, Obr. 33). Ani jednou však nebylo potřeba řešit stav operačním zákrokem, postačil konzervativní a symptomatický postup. Tyto hematomy se spontánně zhojily v průběhu následných pravidelných kontrol v rámci sledování. Nebyly pozorovány žádné pozdější komplikace jako jsou abscesy, seromy v ráně či jiné ranné komplikace, urinomy, striktury vývodných systémů ledvin či retroperitoneální rozsev.



Obr. 31. Kaplan-Meierova empirická křivka přežití pacientů vzhledem k přítomné pozdní recidivě (tečkovaná linie) a bez průkazné recidivy (plná linie). Neprokázali jsme statisticky významný rozdíl v délce přežívání mezi porovnávanými skupinami (log-rank test,  $p = 0,9139$ ).

Časná recidiva, tedy přítomnost reziduální nádorové tkáně do 3 měsíců od iniciačního výkonu, byla prokázána u 18 nádorových expanzí (26,5 %). Množství ponechané tumorózní tkáně je závislé na jediném parametru expanze a tou je její velikost. V odstupu jednoho až tří měsíců po úvodní RFA byla provedena reablace u 13 expanzí a v případech pětice největších bylo indikováno ještě třetí sezení RFA k dosažení cílového efektu (Obr. 27 a Obr. 28).

Pozdní recidivu, tedy přítomnost reziduální nádorové tkáně v odstupu více než 36 měsíců od iniciačního výkonu, jsme při detailním retrospektivním hodnocení obrazových dat dohledali v 5 případech (7,4 %). Ve dvou případech byla tato recidiva řešena další perkutánní ablační intervencí, ve dvou případech byla provedena nefrektomie a u jedné recidivy tumoru solitární ledviny bylo přistoupeno k technicky náročnému (nicméně úspěšnému) záchovnému resekcčnímu zákroku. Vzhledem k menšímu rozsahu reziduální tumorózní tkáně a radikálnímu přístupu v léčbě nezkracuje pozdní recidiva délku přežití pacientů (Obr. 31).



Obr. 32. Kaplan-Meierova empirická křivka přežití pacientů vzhledem k prokázané komplikaci výkonu (tečkovaná linie) a celkovému přežití pacientů (plná linie). Prokázali jsme, že není statisticky významná závislost mezi komplikacemi výkonů a délkou přežití (log-rank test,  $p = 0,3062$ ).

## 5. DISKUSE

Standardní radikální metodou léčby karcinomu ledviny a ostatních renálních malignit je totální či parciální nefrektomie. V posledních letech se dostávají do popředí zájmu ty radikální přístupy, které se snaží co nejvíce zachovávat pacientovy přirozené renální funkce. Kromě klasického otevřeného přístupu se bouřlivě rozvíjejí laparoskopické resekční techniky či modifikované přístupy, např. rukou asistovaná laparoskopická resekce (hand-assisted partial nephrectomy), robotická resekce či parciální nefrektomie. Všechny tyto metody jsou zahrnovány pod termín ledvinu šetřící operace – Nephron Sparing Surgery (NSS). Radikální chirurgická léčba však u mnoha nemocných není ideálním postupem především pro jejich přidružené komorbidity kontraindikující celkovou anestezii a operační zákrok a u tumorů solitární ledviny. Dochází k hledání alternativních technik, které by garantovaly zničení nádoru při zachování fyziologických funkcí [91 - 94, 105, 106].

Mezi tyto tzv. tkáňové destrukční metody patří několik modalit jako radiofrekvenční ablace (RFA), kryodestrukce (kryoablace), mikrovlnná ablace (MWA), laserová ablace (LITT, Laser Induced Thermal Therapy) či fokusovaný ultrazvukový vysokointenzitní svazek (HIFU, High Intensity Focused Ultrasound). Tato fokusace ultrasonografického svazku je též zahrnována pod pojem histotripse [107]. Tyto metody využívají ke zničení tkání vysokou či nízkou teplotu, proto je pro ně zaveden termín termoablace. Na odlišných principech jsou založeny další techniky, jako jsou transarteriální embolizace či chemoembolizace, které jsou určeny pro pokročilá stadia onemocnění jako paliativní léčba, jako prevence závažného krvácení nebo bývají užívány v kombinaci s jinými technikami. Samotná chemoembolizace vzhledem k chemorezistenci RCC není vhodná. V posledních letech se nově začíná v literatuře objevovat také technika ireverzibilní elektroporace (IRE), využívající velmi krátké elektrické impulzy v řádech milisekund, které ireverzibilně poškozují cíleně buněčnou membránu [108]. Tato modalita je zatím využívána v terapii nádorového postižení jater a lokálně pokročilého karcinomu pankreatu, v oblasti ledvin jsou indikace pouze ojedinělé [108, 124]. Nejrozšířenější a nejpoužívanější tkáňovou destrukční metodou je radiofrekvenční ablace [91 - 93].

Radiofrekvenční ablace využívá střídavého elektrického napětí mezi jednotlivými samoexpandibilními elektrodami zavedenými do patologického ložiska, kde vytváří termickou koagulační nekrozu. Instrumentárium ve formě 14 Frenchové jehly se samoexpandibilními elektrodami je zavedeno do nádorové expanze cíleně, nejlépe pod přímou kontrolou zobrazovací modalit, jednoznačně nejčastěji pod kontrolou výpočetní tomografie. Kontrola CT je nejužívanější dle odborné literatury po celém světě, stejně tak i na našem pracovišti. Použití CT skiaskopické navigace pro možnou přesnější kontrolu zaváděné jehly nezvyšuje významně úspěšnost provedené ablace. V našem souboru jsme tento postup provedli v 5 případech.

Mnohem méně častěji či doplňkově je využívána kontrola ultrasonografická nebo cílení magnetickou rezonancí, kde je však třeba používat speciální instrumentarium [109].

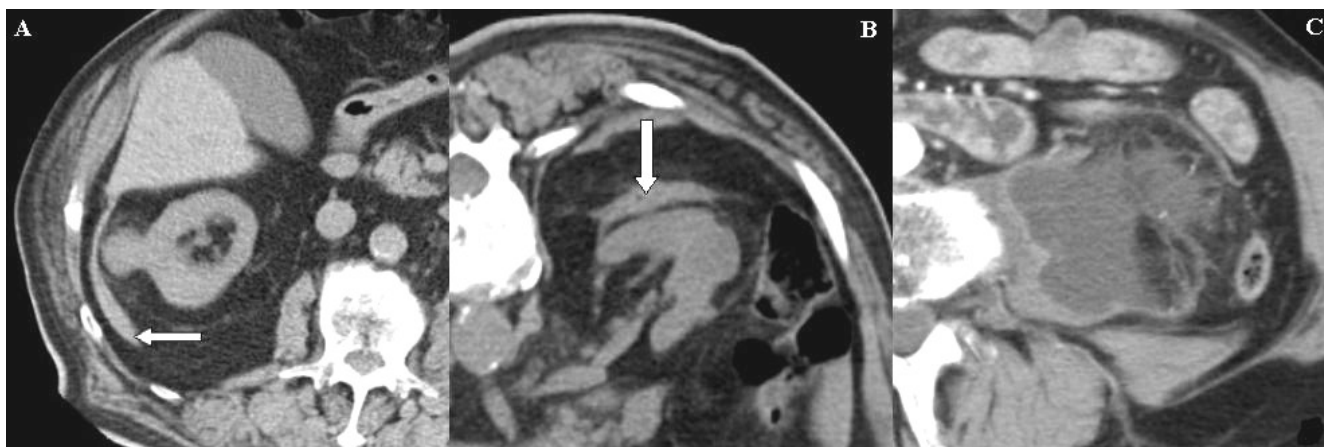
Z hlediska stanovení diagnózy existují dva hlavní názorové směry. První skupina považuje za nezbytnou bioptickou verifikaci RCC [65 - 67, 91], druhá skupina považuje za dostačující zobrazovací vyšetření [68, 69, 93]. Biopsie má určitá rizika vzniku krvácení z hypervaskularizované expanze, vysoká senzitivita pozitivního záchytu (97%) je udávána až při velikosti nad 40 mm a nese sebou riziko falešné negativity výsledku [68 – 70]. V literatuře též zůstává dlouhodobě faktem, že cca 10 % resekovaných expanzí má ve výsledku benigní povahu onkocytomu či angiomyolipomu [102]. My jsme se přiklonili ke stejnému schématu, které je využíváno a postačuje chirurgům k radikálnímu resekcímu zákroku a stanovujeme diagnózu pomocí zobrazovacích technik. K bioptické verifikaci přistupujeme pouze v jednotlivých případech u diagnosticky nejednoznačných nálezů (Obr. 20). Otázkou do budoucna je vytvoření dvoukanálového instrumentária, které by po zavedení do expanze bylo použito nejprve k biopsii a poté k ablaci.

Z hlediska lokalizace nejsou vhodné k radiofrekvenční ablacii nádory uložené v renálním hilu či prominující do centrálního sinu, především pro vysoké riziko vzniku krvácení či poranění vývodného systému. Vhodné jsou tedy tumory extrarenálně se vyklenující či intraparenchymové (Obr. 22). Na mezioborových indikačních seminářích bylo z důvodu centrálně uložené expanze ve zkoumaném časovém období kontraindikováno nejméně 30 dalších tumorů. Pokud je nádorové ložisko v blízkosti jiné abdominální struktury (játra, duodenum či jiná část gastrointestinálního traktu, slezina či nervové svazky) a hrozí-li její poškození, můžeme tuto strukturu separovat instilací vhodného média do preformovaného prostoru [111]. Lze použít fyziologický roztok, 5% roztok glukózy (užívá-li se tekutina, je zaveden termín hydrodisekce, Obr. 25) nebo jsou publikovány práce s použitím gelu kyseliny hyaluronové, CO<sub>2</sub> (oxidem uhličitým) či zavedením balonkového katetru [110 – 113].

Úspěšnost RFA procedury je téměř výlučně závislá na velikosti nádorového ložiska. Prakticky všechny dosažitelné literární zdroje udávají až 100% úspěšnost výkonu u expanzí menších než 30 mm v největším rozměru [91 – 93]. Jedná se tedy o nádory T1a dle TNM klasifikace (Obr. 14, Obr. 24 a Obr. 29). Přítomnost reziduální tumorózní tkáně v rámci sledování pacientů u expanzí větších než zmíněné velikosti je udávána již naopak velmi často a naše zkušenosti jsou podobné [114]. Jedná se však téměř vždy o drobná rezidua tkáně, která si vyžádají další sezení, při kterém intervenční radiolog poměrně snadno provede již kompletní ablacii (Obr. 27 a Obr. 28). Nádory větší než 50 mm nebývají k RFA indikovány. Pokud je přece jen ve sporadických případech k miniinvazivnímu řešení přistoupeno, bývá prováděn kombinovaný RFA výkon, kterému předchází selektivní arteriální embolizace (Obr. 26) [115]. Ostatní nádorové charakteristiky jako histologická povaha, míra vaskularizace expanze nebo současné chronické onemocnění ledvin nemá na úspěšnost procedury signifikantní vliv.

Při sledování porovnání úspěšnosti jednotlivých minimálně invazivních technik není zřejmý významný rozdíl [91, 93, 94, 105, 125]. Kryoablace využívá teplot okolo  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , její výhodou je dobrá sledovatelnost ablační zony (tzv. ice ball). Naopak nevýhodou je vysoká úspěšnost u menších velikostí nádorů a také možnost vzniku závažné nežádoucí reakce s nastartováním systémové trombogenní kaskády [126]. Záchovné resekční chirurgické zákroky mají výhodu v možnosti histologické verifikace expanze a také pro hodnocení resekčních okrajů. Při negativitě těchto okrajů je výkon považován za radikální [78, 79]. Nevýhodou je naopak nutnost celkové anestezie, operační rána a větší incidence komplikací jako jsou urinomy, abscesy či vaskulární postižení (aneurysmata či pseudoaneurysmata) s rizikem krvácení [127, 128]. Nicméně faktem zůstává, že za radikální (tedy kurabilní) léčebný postup jsou považovány radikální nefrektomie a parciální nefrektomie či resekce s negativními chirurgickými okraji.

Jasnou výhodou radiofrekvenční ablace je nízká incidence komplikací. Pokud se objeví v úvodních 24 hodinách po výkonu, jde o časnou komplikaci. Sem patří na prvním místě krvácení (Obr. 33). Hemoragie může být retroperitoneální, intraparenchymová, subkapsulární nebo do vývodného systému, která má pak za následek hematurii. Častěji k hemoragiím dochází při RFA centrálněji uložených expanzí. Dalšími a méně častými časnými komplikacemi jsou ranné defekty vč. popálenin kožního povrchu a podkoží, urinomy a přechodné bolesti v průběhu lumbálních nervových plexů. Jejich výskyt se pohybuje dle různých zdrojů v rozmezí 7-17 % [92, 93, 116]. V naprosté většině případů postačí krátkodobá symptomatická léčba.



*Obr. 33. Časné komplikace ablačních výkonů v CT obraze. Postprocedurální CT vyšetření s tenkými hematomy (šipky) v okolí léčených expanzí (A, B). Naše nejzávažnější komplikace – peritumorozní a psoatický hematoma - který se vyvinul v průběhu jednoho měsíce po výkonu na CT vyšetření s intravenózním podáním kontrastní látky (C). Žádná z uvedených komplikací nevyžadovala intervenční zákrok a po konzervativním postupu došlo ke zhojení.*

Pokud jsou komplikace objeveny v průběhu následných klinických, laboratorních či zobrazovacích kontrol, jde o komplikace pozdní. Sem patří především inkompletní ablace, která je při zobrazovacích vyšetřeních definována jako perzistence patologicky se opacifikující tkáně v místě původní expanze. V návaznosti na průkaz přítomnosti reziduální nádorové tkáně se plánuje další RFA procedura. Jinou pozdní komplikací je objevení se nových metastatických ložisek. Jak již bylo uvedeno výše, pravděpodobnost neúplné nekrotizace nádoru stoupá s velikostí primárního tumoru. Pozdní ranné či hemoragické komplikace jsou vzácné. U pacientů po RFA expanze solitérní ledviny lze očekávat mírnou alteraci renálních funkcí, vyjádřenou laboratorními hodnotami (jedná se o sérové hladiny urey a kreatininu), o 13 – 16 % původních hodnot, což je prakticky totožné ve srovnání s parciální nefrektomií [117, 118].

Otázka sledování pacientů po radiofrekvenční ablacii zůstává stále otevřená, většina autorů však používá stejné sledovací schéma jako my, tedy kontrolní zobrazovací vyšetření s podáním kontrastní látky intravenózně (CT nebo MR, volba modality je závislá na aktuálních renálních funkcích nemocného) v odstupu 1, 6 a 12 měsíců od první procedury. Další odstup vyšetření je dle různých zdrojů 6 nebo až 12 měsíců (Obr. 29) [91, 93]. Autoři některých prací užívají ke sledování úspěšnosti kontrastní ultrasonografie, mezi jejíž výhody patří především absence radiační zátěže pacienta, kontrastní látka není nefrotoxická a kontrola může tedy být prováděna snadno a bez významnějších limitací. Mezi hlavní nevýhody patří limitovaná interpretovatelnost, opakovatelnost či reprodukovatelnost výsledků. Též možnosti standardizace vyšetření či uchování obrazových dat jsou omezené a v neposlední řadě je nevýhodou vyšší cena [119, 120]. Tyto nedostatky do značné míry znemožňují zavedení kontrastní ultrasonografie do širší praxe.

Posledním často diskutovaným tématem je možnost aktivního sledování incidentálních menších tumorů ledvin u starších pacientů a tedy ponechání přirozeného vývoje nádorového onemocnění. Expanze spadající do kategorie T1a jsou velmi často nalezeny při pátrání po jiných obtížích, nemají subjektivní projevy a při velikostech do 3 cm je možnost diseminace minimální. Avšak ve stejné kategorii (tedy T1a) v rozmezí velikostí 3,1 až 4 cm se diseminace vyskytuje u zhruba 8 % postižených [33]. Ve skupině T1b se již diseminace vyskytuje u cca 12 % nemocných [33]. Rozšíření nádorového onemocnění tedy závisí především na velikosti primární expanze a gradingu, při nárůstu velikosti o 1 cm v největším rozměru se riziko diseminace procesu zvyšuje o 22 % [121]. Průměrný nárůst velikosti v maximálním rozměru se pohybuje mezi 3,5 mm a 5 mm [121, 122]. Vzhledem k těmto faktům lze poměrně přesně usuzovat na riziko progresu základního onemocnění do diseminovaného stavu. Pokud je navíc možné využít málo intervenční, dobře tolerovanou techniku s minimem komplikací, lze předpokládat, že takto zvolená terapie významně zlepší celkovou prognózu bez alterace kvality života.

Jaké jsou tedy možnosti rozvoje minimálně invazivních technik a potažmo radiofrekvenční ablace? Již určitou dobu je otázkou vývoj dvoukanalového instrumentária, přičemž jeden pracovní kanál by byl využit před ablací k biopsii a druhý k vlastní ablační proceduře. Tím by se vyčlenila skupina benigních afekcí, jejichž intenzivní dispenzarizace (jako u histologicky verifikovaného renálního karcinomu) by nebyla nutná. Z hlediska terapeutického se mohou minimálně invazivní techniky vč. RFA posunout směrem k mladším a z interního hlediska méně nemocným pacientům a získat statut kurabilní léčby jako rovnocenná alternativa chirurgickým postupům. Dalším směrem rozvoje je využití instrumentária, které bude schopno vytvářet nekrozu o větším tkáňovém objemu a rozšířit tak indikace o nádory skupiny T1b či T2a.



## 6. ZÁVĚR

1. Celková technická úspěšnost perkutánní radiofrekvenční ablace u osob s nádorovými expanzemi ledvin je vysoká, u tumorů do 27 mm v největším rozměru je úspěšnost 100 % již po prvním výkonu, u větších expanzích jsou sice nutné další ablace, které však též vedou k získání lokální kontroly nad nádorovým onemocněním.
2. Získání lokální kontroly nad nádorovým onemocněním ledviny pomocí radiofrekvenční ablace významně snižuje až zamezuje možnosti progresu do diseminovaného stavu, čímž jednoznačně zlepšuje prognózu pacienta a prodlužuje tak délku přežití proti předpokládanému přirozenému vývoji onemocnění.
3. Perkutánní radiofrekvenční ablace je bezpečná metoda s minimem prokázaných komplikací.

Autor práce přináší do všeobecného povědomí informace o možnosti začlenění perkutánní radiofrekvenční ablace jako terapeutické alternativy do stávajícího léčebného schématu. Pomocí minimálně invazivní techniky lze získat lokální kontrolou nad nádorovým onemocněním ledviny i u pacientů, kteří byli dříve k radikální léčbě kontraindikováni a u nichž se vyčkávalo se na postupné rozšíření nádorového onemocnění a poté na onkologickou terapii. Nové výsledky se týkají hlavně středně- až dlouhodobého sledování dostatečně velké skupiny touto technikou léčených nemocných.

Jaké je doporučení pro praxi? Obecný trend využívat v léčbě minimálně invazivní techniky je nepochybný. Byla prokázána dostatečná účinnost radiofrekvenční ablace z hlediska lokální kontroly i minimální incidence komplikací. Tuto techniku tedy lze doporučit nejen starším polymorbidním nemocným nebo při prokázané expanzi solitární ledviny, ale také mladším a z interního hlediska zdravějším pacientům.

## 7. POUŽITÁ LITERATURA

- 1) EBLE, J. N. – TOGASHI, K. – PISANI, P. Tumours of the kidney. In EBLE, J. N. – SAUTER, G. – EPSTEIN, J. I. – SESTERHENN, I. A. *Pathology and genetics. Tumors of the urinary system and male genital organs*. Lyon: IARC Press, 2004. Chapter 1, s. 10 – 87. ISBN 92-832-2412-4.
- 2) LOPEZ-BELTRAN, A. – SCARPELLI, M. – MONTIRONI, R. – KIRKALI, Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *European Urology*, May 2006, vol. 49, no. 5, s. 798 -805. ISSN 0302-2838.
- 3) KOVACS, G.. – AKHTAR, M. – BECKWITH, B. – J. – BUGERT, P. – COOPER, C. S. – DELAHUNT, B. – EBLE, J. N. – FLEMING, S. – LJUNGBERG, B. – MEDEIROS, L. J. – MOCH, H. – REUTER, V. E. – RITZ, E. – ROOS, G. – SSCHMIDT, D. – SRIGLEY, J. R. – STÖRKEL, S. – VAN DEN BERG, E. – ZBAR, B. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *Journal of Pathology*, October 1997, vol. 183, no. 2, s. 131 - 133. ISSN 1096-9896
- 4) JEMAL, A. – SIEGEL, R. – WARD, E. – MURRAY, T. – XU, J. – THUN, M. J. Cancer statistics. *CA Cancer Journal for Clinicians*, January – February 2007, vol. 57, no. 1, s. 43 – 66. ISSN 1542-4863.
- 5) NG, C. S. – WOOD, C. G. – SILVERMAN, P. M. – TANNIR, N. M. – TAMBOLI, P. – SANDLER, C. M. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis, Staging, and Surveillance. *American Journal of Roentgenology*, October 2008, vol. 191, no. 4, s. 1220 – 1232. ISSN 1546-3141.
- 6) JEMAL, A. – SIEGEL, R. – WARD, E. – HAO, Y. – XU, J. – THUN, M. J. Cancer statistics. *CA Cancer Journal for Clinicians*, July - August 2009, vol. 59, no. 4, s. 225 - 249. ISSN 1542-4863.
- 7) AMERICAN CANCER SOCIETY. *Cancer Facts & Figures 2012*. Atlanta: American Cancer Society Inc, 2012. ISBN 978-1-58765-505-0.
- 8) NAVRÁTILOVÁ, M. Epidemiologická studie výskytu zhoubných nádorů ledvin v závislosti na životním stylu a pracovním prostředí. 2007. Disertační práce. Masarykova univerzita, Lékařská fakulta. Vedoucí práce Drahošlava Hrubá. Dostupné z: [http://is.muni.cz/th/64185/lf\\_d/](http://is.muni.cz/th/64185/lf_d/).
- 9) KOUL, H. – HUH, J. S. – ROVE, K. O. – CROMPTON, L. – KOUL, S. – MEACHAM, R. B. – KIM, F. J. Molecular aspects of renal cell carcinoma: a review. *American Journal of Cancer Research*, 2011, vol. 1, no. 2, s. 240 - 254. ISSN 2156-6976.
- 10) CHOW, W. H. – DONG, L. M. – DEVESSA, S. S. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nature Reviews Urology*, May 2010, vol. 7, no. 5, s. 245 - 257. ISSN 1759-4820.
- 11) DÄHNERT, W. Urogenital Tract: Renal, adrenal, ureteral, vesical and scrotal disorders. In DÄHNERT, W. *Radiology Review Manual. 6th edition*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. ISBN 0-781-76620-6.

- 12) HUNT, J. D. – VAN DER HEL, O. L. – McMILLAN, G. P. – BOFFETTA, P. – BRENNAN, P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. *International Journal of Cancer*, March 2005, vol. 114, no. 1, s. 101 – 108. ISSN 1097-0215.
- 13) LIPWORTH, L. – TARONE, R. E. – McLAUGHLIN, J. K. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Urology*, December 2006, vol. 176, no. 6, s. 2353 - 2358. ISSN 0090-4295.
- 14) RENEHAN, A. G. – TYSON, M. – EGGER, M. – HELLER, R. F. – ZWAHLEN, M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*, February 2008, vol. 371, no. 9612, s. 569 – 578. ISSN 0140-6736.
- 15) CHO, E.. – CURHAN, G. – HANKINSON, S. E. – KANTOFF, P. – ATKINS, M. B. – STAMPFER, M. – CHOUEIRI, T. K. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. *Archives of Internal Medicine*, September 2011, vol. 171, no. 16, s. 1487 - 1493. ISSN 0888-2479.
- 16) SUKI, W. N. – TRUONG, L. D. – KRISHNAN, B. – CAO, J. T. H. – BARRIOS, R. Renal neoplasm in acquired cystic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*, July 1995, vol. 26, no. 1, s. 1 – 12. ISSN 0272-6386.
- 17) DOUBLET, J – D. – PERALDI, M – N. – GATTEGNO, B. – THIBAUT, P. - SRAER J - D. Renal Cell Carcinoma of Native Kidneys: Prospective Study of 129 Renal Transplant Patients. *Journal of Urology*, July 1997, vol. 158, no. 1, s. 42 - 44. ISSN 0022-5347.
- 18) CLAGUE, J. – LIN, J. – CASSIDY, A. – MATIN, S. – TANNIR, N. M. – TAMBOLI, P. – WOOD, C. G. – WU, X. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, March 2009, vol. 18, no. 3, s. 801 - 807. ISSN 1538-7755.
- 19) BARRISFORD, G. W. – SINGER, E. A. – ROSNER, I. L. – LINEHAN, W. M. – BRATSLAVSKY, G. Familial Renal Cancer: Molecular Genetics and Surgical Management. *International Journal of Surgical Oncology*, August 2011, vol. 65, no. 7, s 1 - 11. ISSN 2090-1410.
- 20) PAVLOVICH, C. P. – WALTHER, M. M. – EYLER, R. A. – HEWITT, S. M. – ZBAR, B. – LINEHAN, W. M. – MERINO, M. J. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *American Journal of Surgical Pathology*, December 2002, vol. 26, no. 12, s. 1542 - 1552. ISSN 1532-0979.
- 21) BHATT, S. – MACLENNAN, G. – DOGRA, V. Renal Pseudotumors. *American Journal of Roentgenology*, May 2007, vol. 188, no. 5, s. 1380 - 1387. ISSN 1546-3141.
- 22) KIM, J. C. US and CT findings of Xanthogranulomatous pyelonephritis. *Clinical Imaging*, March – April 2001, vol. 25, no. 2, s. 118 - 121. ISSN 0899-7071.
- 23) PEREZ-ORDONEZ, B. – HAMED, G. – CAMPBELL, S. – ERLANDSON, R. A. – RUSSO, P. – GAUDIN, P. B. – REUTER, V. E. Renal oncocyoma: a clinicopathologic study of 70 cases. *American Journal of Surgical Pathology*, August 1997, vol. 21, no. 8, s. 871 - 883. ISSN 1532-0979.

- 24) MCGAHAN, J. P. – LAMBA, R. – FISHER, J. – STARSHAK, P. – RAMSAMOOJ, R. – FITZGERALD, E. – YEN, P. Is segmental enhancement inversion on enhanced biphasic MDCT a reliable sign for the noninvasive diagnosis of renal oncocytomas? *American Journal of Roentgenology*, October 2011, vol. 197, no. 4, s. 674 - 679. ISSN 1546-3141.
- 25) MAI, K. T. – KOHLER, D. M. – ROBERTSON, S. J. – BELANGER, E. C. – MARGINEAN, E. C. Oncocytic papillary renal cell carcinoma with solid architecture: mimic of renal oncocytoma. *Pathology International*, March 2008, vol. 58, no. 3, s. 164 - 168. ISSN 1440-1827.
- 26) ZHANG, J. – LEFKOWITZ, R. A. – ISHILL, N. M. – WANG, L. – MOSKOWITZ, C. S. – RUSSO, P. – EISENBERG, H. – HRICAK, H. Solid renal cortical tumors: differentiation with CT. *Radiology*, August 2007, vol. 244, no. 2, s. 494 - 504. ISSN 0033-8419.
- 27) MILLET, I. – DOYON, F. C. – HOA, D. – THURET, R. – MERIGEAUD, S. - SERRE I. – TAOUREL, P. Characterization of small solid renal lesions: can benign and malignant tumors be differentiated with CT? *American Journal of Roentgenology*, October 2011, vol. 197, no. 4, s. 887 - 896. ISSN 1546-3141.
- 28) KARAKIEWICZ, P. I. – TRINH, Q. D. - RIOUX-LECLERQ, N. – DE LA TAILLE, A. – NOVARA, G. – TOSTAIN, J. – CINDOLO, L. – FICARRA, V. – ARTIBANI, W. – SCHIPS, L. – ZIGEUNER, R. – MULDER, P. F. – LECHAVALLIER, E. – COULANGE, C. – VALERI, A. – DESCOTES, J. L. – RAMBEAUD, J. J. – ABBOU, C. C. – LANG, H. – JACQMIN, D. – MEJEAN, A. – PATARD, J. J. .Collecting duct renal cell carcinoma: a matched analysis of 41 cases. *European Urology*, October 2007, vol. 52, no. 4, s. 1140 - 1145. ISSN 0302-2838.
- 29) BLITMAN, N. M. – BERKENBLIT, R. G. – ROZENBLIT, A. M. – LEVIN, T. L. Renal medullary carcinoma: CT and MRI features. *American Journal of Roentgenology*, May 2005, vol. 185, no. 1, s. 268 - 272. ISSN 1546-3141.
- 30) SAHNI, V. A. – HIRSCH, M. S. – SADOW, C. A. – SILVERMAN, S. G. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney: imaging features. *Cancer Imaging*, March 2012, vol. 12, no. 1, s. 66 - 71. ISSN 1740-5025.
- 31) HINDMAN, N. M. – BOSNIAK, M. A. – ROSENKRANTZ, A. B. - LEE-FELKER, S. – MELAMED, J. Multilocular cystic renal cell carcinoma: comparison of imaging and pathologic findings. *American Journal of Roentgenology*, January 2012, vol. 198, no. 1, s. 20 - 26. ISSN 1546-3141.
- 32) SMITH, A. D. – REMER, E. M. – COX, K. L. – LIEBER, M. L. – ALLEN, B. C. – SHAH, S. N. – HERTS, B. R. Bosniak category IIF and III cystic renal lesions: outcomes and associations. *Radiology*, January 2012, vol. 262, no. 1, s. 152 - 160. ISSN 0033-8419.
- 33) SOBOTKA, R. – HANUŠ, T. Nádory ledvin. *Postgraduální medicína*, leden 2011, vol. 13, no. 1, s. 48 - 56. ISSN 1212-4184.

- 34) SACCO, E. – PINTO, F. – SASSO, F. – RACIOPPI, M. – GULINO, G. – VOLPE, A. – BASSI, P. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *International Journal of Urology*, July 2009, vol. 83, no. 1, s. 1 - 11. ISSN 1442-2042.
- 35) PALSDOTTIR, H. B. – HARDARSON, S. – PETURSDOTTIR, V. – JONSSON, A. – JONSSON, E. – SIGURDSSON, M. I. – EINARSSON, G. V. – GUDBJARTSSON, T. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. *Journal of Urology*, January 2012, vol. 187, no. 1, s. 48 - 53. ISSN 0022-5347.
- 36) SUH, S. Y. – LEBLANC, T. W. – SHELBY, R. A. – SAMSA, G. P. – ABERNETHY, A. P. Longitudinal patient-reported performance status assessment in the cancer clinic is feasible and prognostic. *Journal of Oncology Practice*, November 2011, vol. 7, no. 6, s. 374 - 381. ISSN 1554-7477.
- 37) FUHRMAN, S. A. – LASKY, L. C. – LIMAS, C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*, October 1982, vol. 6, no. 7, s. 655 - 663. ISSN 1532-0979.
- 38) FICARRA, V. – RIGHETTI, R. – MATIGNONI, G. - D'AMICO, A. – PILLONI, S. – RUBILOTTA, E. – MALOSSINI, G. – MOBILIO, G. Prognostic value of renal cell carcinoma nuclear grading: multivariate analysis of 333 cases. *International Journal of Urology*, March 2001, vol. 67, no. 2, s. 130 - 134. ISSN 1442-2042.
- 39) VOLPE, A. – PATARD, J. J. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *World Journal of Urology*, June 2010, vol. 28, no. 3, s. 319 - 327. ISSN 1433-8726.
- 40) SONG, T. – YIN, Y. – LIAO, B. – ZHENG, S. – WEI, Q. Capsular invasion in renal cell carcinoma: A meta-analysis. *Urologic Oncology*, October 2013, vol. 31, no. 7, s. 1321 – 1326. ISSN 1078-1439.
- 41) VERHOEST, G. – AVAKIAN, R. – BENSALAH, K. – THURET, R. – FICARRA, V. – ARTIBANI, W. – TOSTAIN, J. – GUILLE, F. – CINDOLO, L. – DE LA TAILLE, A. – ABBOU, C. C. – SALOMON, L. - RIOUX-LECLERQ, N. – PATARD, J. J. Urinary collecting system invasion is an independent prognostic factor of organ confined renal cell carcinoma. *Journal of Urology*, September 2009, vol. 182, no. 3, s. 854 - 859. ISSN 0022-5347.
- 42) KROEGER, N. – RAMPERSAUD, E. N. – PATARD, J. J. – KLATTE, T. – BIRKHÄUSER, F. D. – SHARIAT, S. F. – LANG, H. - RIOUX-LECLERQ, N. – REMZI, M. – ZOMORODIAN, N. – KABBINAVAR, F. F. – BELLDEGRUN, A. S. – PANTUCK, A. J. Prognostic value of microvascular invasion in predicting the cancer specific survival and risk of metastatic disease in renal cell carcinoma: a multicenter investigation. *Journal of Urology*, February 2012, vol. 187, no. 2, s. 418 - 423. ISSN 0022-5347.

- 43) PACOVSKÝ, J. – BROŽÁK, M. – HUŠEK, P. – HOLUB, L. – KOŠINA, J. – NAVRÁTIL, P. – LOUDA, M. – PODHOLA, M.. Histologický nález nekrózy světlebuněčného karcinomu ledviny – negativní prognostický faktor. *Urologie pro praxi*, březen 2010, vol. 11, no. 1, s. 32 – 35. ISSN 1803-5299.
- 44) LEE, S. E. – BYUN, S. S. – OH, J. K. – LEE, S. C. – CHANG, I. H. – CHOE, G. – HONG, S. K. Significance of macroscopic tumor necrosis as a prognostic indicator for renal cell carcinoma. *Journal of Urology*, October 2009, vol. 176, no. 4, s. 1332 – 1337. ISSN 0022-5347.
- 45) PATARD, J. J. – RODRIGUEZ, A. - RIOUX-LECLERCQ, N. – GUILLÉ, F. – LOBEL, B. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *British Journal of Urology International*, September 2002, vol. 90, no. 4, s. 358 - 363. ISSN 1464-410X.
- 46) FRANK, I. – BLUTE, M. L. – CHEVILLE, J. C. – LOHSE, C. M. – WEAVER, A. L. – ZINCKE, H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *Journal of Urology*, 2002, vol. 168, no. 6, s. 2395 - 2400. ISSN 0022-5347.
- 47) BUI, M. H. – SELIGSON, D. – HAN, K. R. – PANTUCK, A. J. – DOREY, F. J. – HUANG, Y. – HORVATH, S. – LEIBOVICH, B. C. – CHOPRA, S. – LIAO, S. Y. – STANBRIDGE, E. – LERMAN, M. I. – PALOTIE, A. – FIGLIN, R. A. – BELLDEGRUN, A. S. Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy. *Clinical Cancer Research*, February 2003, vol. 9, no. 2, s. 802 - 811. ISSN 1557-3265.
- 48) GENEGA, E. M. – GHEBREMICHAEL, M. – NAJARIAN, R. – FU, Y. – WANG, Y. – ARGANI, P. – GRISANZIO, C. – SIGNORETTI, S. Carbonic anhydrase IX expression in renal neoplasms: correlation with tumor type and grade. *American Journal of Clinical Pathology*, December 2010, vol. 134, no. 6, s. 873 - 879. ISSN 1943-7722.
- 49) EBLE, J. N. Urological tumours. In SOBIN, L. H. – GOSPODAROWICZ, M. K. – WITTEKIND, CH. *TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition*. Oxford:Wiley-Blackwell, 2009. s. 192 – 218. ISBN 978-1- 4443-3241-4.
- 50) KATO, M. – SUZUKI, T. – SUZUKI, Y. – TERASAWA, Y. – SASANO, H. – ARAI, Y. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *Journal of Urology*, September 2004, vol. 172, no. 3, s. 863 - 866. ISSN 0022-5347.
- 51) LEE, J. Y. – KIM, C. K. – CHOI, D. – PARK, B. K. Volume doubling time and growth rate of renal cell carcinoma determined by helical CT: a single-institution experience. *European Radiology*, April 2008, vol. 18, no. 4, s. 731 - 737. ISSN 1432-1084.



- 52) STEIN, W. D. – HUANG, H. – MENEFEE, M. – EDGERLY, M. – KOTZ, H. – DWYER, A. – YANG, J. – BATES, S. E. Other paradigms: growth rate constants and tumor burden determined using computed tomography data correlate strongly with the overall survival of patients with renal cell carcinoma. *Cancer Journal*, September – October 2009, vol. 15, no. 5, s. 441 - 447. ISSN 1097-0142.
- 53) OZONO, S. – MIYAO, N. – IGARASHI, T. – MARUMO, K. – NAKAZAWA, H. – FUKUDA, M. – TSUSHIMA, T. – TOKUDA, N. – KAWAMURA, J. – MURAI, M. Tumor Doubling Time of Renal Cell Carcinoma Measured by CT: Collaboration of Japanese Society of Renal Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, February 2004, vol. 34, no. 2, s. 82 - 85. ISSN 1465-3621.
- 54) BOSNIAK, M. A. – BIRNBAUM, B. A. – KRINSKY, G. A. – WAISMAN, J. Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth. *Radiology*, December 1995, vol. 197, no. 3, s. 589 – 597. ISSN 0033-8419.
- 55) RAIS-BAHRAMI, S. – GUZZO, T. J. – JARRETT, T. W. – KAVOUSSI, L. R. – ALLAF, M. E. Incidentally discovered renal masses: oncological and perioperative outcomes in patients with delayed surgical intervention. *British Journal of Urology International*, May 2009, vol. 103, no. 10, s. 1355 - 1358. ISSN 1464-410X.
- 56) TAKAYAMA, T. – SUGIYAMA, T. – KAI, F. – SUZUKI, T. – NAGATA, M. – IMANISHI, T. – MIZUNO, T. – SATO, S. – FURUSE, H. – MUGIYA, S. – OZONO, S. Characteristics of aggressive variants in T1a renal cell carcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, November 2011, vol. 137, no. 11, s. 1653 - 1659. ISSN 1432-1335.
- 57) LUGHEZZANI, G. – JELDRES, C. – ISBARN, H. – PERROTTE, P. – SHARIAT, S. F. – SUN, M. – WIDMER, H. – ARJANE, P. – PELOQUIN, F. – PHARAND, D. – PATARD, J. J. – GRAEFEN, M. – MONTORSI, F. – KARAKIEWICZ, P. I. Tumor size is a determinant of the rate of stage T1 renal cell cancer synchronous metastasis. *Journal of Urology*, October 2009, vol. 182, no. 4, s. 1287 - 1293. ISSN 0022-5347.
- 58) THOMPSON, R. H. – HILL, J. R. – BABAYEV, Y. – CRONIN, A. – KAAG, M. – KUNDU, S. – BERNSTEIN, M. – COLEMAN, J. – DALBAGNI, G. – TOUIJER, K. – RUSSO, P. Metastatic renal cell carcinoma risk according to tumor size. *Journal of Urology*, July 2009, vol. 182, no. 1, s. 41 - 45. ISSN 0022-5347.
- 59) TÜRKVATAN, A. – AKDUR, P. O. – ALTINEL, M. – OLCER, T. – TURHAN, N. – CUMHUR, T. – AKINCI, S. – OZKUL, F. Preoperative staging of renal cell carcinoma with multidetector CT. *Diagnostic and Interventional Radiology*, March 2009, vol. 15, no. 1, s. 22 - 30. ISSN 1305-3825.
- 60) HEIDENREICH, A. – RAVERY, V. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World Journal of Urology*, November 2004, vol. 22, no. 5, s. 307 - 315. ISSN 1433-8726.

- 61) CAPITANIO, U. – BECKER, F. – BLUTE, M. L. – MULDER, P. – PATARD, J. J. – RUSSO, P. – STUDER, U. E. – VAN POPPEL, H. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *European Urology*, December 2011, vol. 60, no. 6, s. 1212 - 1220. ISSN 0302-2838.
- 62) NAKATANI, K. – NAKAMOTO, Y. – SAGA, T. – HIGASHI, T. – TOGASHI, K. The potential clinical value of FDG-PET for recurrent renal cell carcinoma. *European Journal of Radiology*, July 2011, vol. 79, no. 1, s. 29 - 35. ISSN 0720-048X.
- 63) KUMAR, R. – SHANDAL, V. – SHAMIN, S. A. – JEPH, S. – SINGH, H. – MALHOTRA, A. Role of FDG PET-CT in recurrent renal cell carcinoma. *Nuclear Medicine Communications*, October 2010, vol. 31, no. 10, s. 844 - 850. ISSN 1473-5628.
- 64) GUO, H. F. – SONG, Y. – NA, Y. Q. Value of abdominal ultrasound scan, CT and MRI for diagnosing inferior vena cava tumour thrombus in renal cell carcinoma. *Chinese Medical Journal (English Edition)*, October 2009, vol. 122, no. 19, s. 2299 - 2302. ISSN 0366-6999.
- 65) HEILBRUN, M. E. – ZAGORIA, R. J. – GARVIN, A. J. – HALL, M. C. – KREHBIEL, K. – SOUTHWICK, A. – CLARK, P. E. CT-guided biopsy for the diagnosis of renal tumors before treatment with percutaneous ablation. *American Journal of Roentgenology*, 2007, vol. 188, no. 6, s. 1500 – 1505. ISSN 1546-3141.
- 66) UPPOT, R. N. – HARISINGHANI, M. G. – GERVAIS, D. A. Imaging-guided percutaneous renal biopsy: rationale and approach. *American Journal of Roentgenology*, June 2010, vol. 194, no. 6, s. 1443 - 1449. ISSN 1546-3141.
- 67) SCHMIDBAUER, J. – REMZI, M. – MEMARSADEGHI, M. – HAITEL, A. – KLINGLER, H. C. – KATZENBEISSER, D. – WIENER, H. – MARBERGER, M. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. *European Radiology*, May 2008, vol. 53, no. 5, s. 1003 - 1011. ISSN 0302-2838.
- 68) SAHNI, V. A. – SILVERMAN, S. G. Biopsy of renal masses: when and why. *Cancer Imaging*, July 2009, vol. 9, no. 6, s. 44 - 55. ISSN 1740-5025.
- 69) LECHAVALLIER, E. Core Biopsy of Solid Renal Masses under CT Guidance. *European Urology Supplements*, September 2007, vol. 6, no. 8, s. 511 - 572. ISSN 1569-9056.
- 70) NEUZILLET, Y. – LECHAVALLIER, E. – ANDRE, M. – DANIEL, L. – COULANGE, C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. *Journal of Urology*, May 2007, vol. 171, no. 5, s. 1802 - 1805. ISSN 0022-5347.
- 71) KURUP, A. N. – THOMPSON, R. H. – LEIBOVICH, B. C. – HARMSSEN, W. S. – SEBO, T. J. – CALLSTROM, M. R. – KAWASHIMA, A. – ATWELL, T. D. Renal oncocytoma growth rates before intervention. *British Journal of Urology International*, November 2012, vol. 110, no. 10, s. 1444 – 1448. ISSN 1464-410X.

- 72) ROBSON, C. J. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Journal of Urology*, January 1963, vol. 89, s. 37 - 42. ISSN 0022-5347.
- 73) TSUJIHATA, M. – NONOMURA, N. – MOMOHARA, C. – NISHIMURA, K. – TSUJIMURA, A. – OKUYAMA, A. Clinical experience with laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *International Journal of Urology*, September 2008, vol. 81, no. 3, s. 301 - 305. ISSN 1442-2042.
- 74) NAMBIRAJAN, T. – JESCHKE, S. - AL-ZAHRANI, H. – VRABEC, G. – LEEB, K. – JANETSCHKEK, G. Prospective, randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy. *Urology*, November 2004, vol. 64, no. 5, s. 919 - 924. ISSN 0090-4295.
- 75) GRATZKE, C. – SEITZ, M. – BAYRLE, F. – SCHLENKER, B. – BASTIAN, P. J. – HASEKE, N. – BADER, M. – TILKI, D. – ROOSEN, A. – KARL, A. – REICH, O. – KHODER, W. Y. – WYLER, S. – STIEF, C. G. – STAEHLER, M. – BACHMANN, A. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *British Journal of Urology International*, August 2009, vol. 104, no. 4, s. 470 - 475. ISSN 1464-410X.
- 76) SPREngle, P. C. – POWER, N. – GHONEIM, T. – TOUIJER, K. A. – DALBAGNI, G. – RUSSO, P. – COLEMAN, J. A. Comparison of open and minimally invasive partial nephrectomy for renal tumors 4-7 centimeters. *European Urology*, March 2012, vol. 61, no. 3, s. 593 - 599. ISSN 0302-2838.
- 77) CONLEY, S. P. – HUMPHREYS, M. R. – DESAI, P. J. – CASTLE, E. P. – DUECK, A. C. – FERRIGNI, R. G. – ANDREWS, P. E. Laparoscopic radical nephrectomy for very large renal tumors (> or =10 cm): is there a size limit? *Journal of Endourology*, January 2009, vol. 23, no. 1, s. 57 - 61. ISSN 1557-900X.
- 78) PARK, Y. H. – BYUN, S. S. – KANG, S. H. – KOH, J. S. – PARK, H. K. – PAICK, S. H. – SEO, Y. J. – YOO, T. G. – JUNG, H. – CHO, J. S. – JEON, S. S. – CHOI, Y. – PARK, S. K. Comparison of hand-assisted laparoscopic radical nephrectomy with open radical nephrectomy for pT1-2 clear cell renal-cell carcinoma: a multi-institutional study. *Journal of Endourology*, June 2009, vol. 23, no. 9, s. 1485 - 1489. ISSN 1557-900X.
- 79) BENWAY, B. M. – BHAYANI, S. B. – ROGERS, C. G. – DULABON, L. M. – PATEL, M. N. – LIPKIN, M. – WANG, A. J. – STIFELMAN, M. D. Robot assisted partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal tumors: a multi-institutional analysis of perioperative outcomes. *Journal of Urology*, September 2009, vol. 182, no. 3, s. 866 - 872. ISSN 0022-5347.

- 80) WHITE, W. M. – KLEIN, F. A. – WATERS, W. B. Nephron sparing surgery using a bipolar radio frequency resection device. *Journal of Urology*, December 2008, vol. 180, no. 6, s. 2343 - 2347. ISSN 0022-5347.
- 81) MARSZALEK, M. – CARINI, M. – CHLOSTA, P. – JESCHKE, K. – KIRKALI, Z. – KNÜCHEL, R. – MADERSBACHER, S. – PATARD, J. J. - VAN POPPEL, H. Positive surgical margins after nephron-sparing surgery. *European Urology*, September 2012, vol. 61, no. 4, s. 757 - 763. ISSN 0302-2838.
- 82) RAZ, O. – MENDLOVIC, S. – SHILO, Y. – LEIBOVICI, D. – SANDBANK, J. – LINDNER, A. – ZISMAN, A. Positive surgical margins with renal cell carcinoma have a limited influence on long-term oncological outcomes of nephron sparing surgery. *Urology*, February 2010, vol. 75, no. 2, s. 277 - 280. ISSN 0090-4295.
- 83) WEIGHT, C. J. – KIM, S. P. – LOHSE, C. M. – CHEVILLE, J. C. – THOMPSON, R. H. – BOORJIAN, S. A. – LEIBOVICH, B. C. Routine adrenalectomy in patients with locally advanced renal cell cancer does not offer oncologic benefit and places a significant portion of patients at risk for an asynchronous metastasis in a solitary adrenal gland. *European Urology*, September 2011, vol. 60, no. 3, s. 458 - 464. ISSN 0302-2838.
- 84) O'MALLEY, R. L. – GODOY, G. – KANOFSKY, J. A. – TANEJA, S. S. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. *Journal of Urology*, May 2009, vol. 181, no. 5, s. 2009 - 2017. ISSN 0022-5347.
- 85) JAMAL, J. E. – JARRETT, T. W. The current role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma. *International Journal of Surgical Oncology*, May 2011, vol. 20, no. 11, s. 816 - 826. ISSN 0960-7404.
- 86) ESCUDIER, B. – SZCZYLIK, C. – PORTA, C. – GORE, M. Treatment selection in metastatic renal cell carcinoma: expert consensus. *Nature Reviews Clinical Oncology*, April 2012, vol. 9, no. 6, s. 327 - 337. ISSN 1759-4782.
- 87) BLOM, J. H. – VAN POPPEL, H. – MARÉCHAL, J. M. – JACQMIN, D. – SCHRÖDER, F. H. – DE PRIJCK, L. – SYLVESTER, R. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *European Urology*, January 2009, vol. 55, no. 1, s. 28 - 34. ISSN 0302-2838.
- 88) BEX, A. – POWLES, T. Selecting patients for cytoreductive nephrectomy in advanced renal cell carcinoma: who and when. *Expert Review of Anticancer Therapy*, June 2012, vol. 12, no. 6, s. 787 - 797. ISSN 1473-7140.
- 89) YOU, D. – JEONG, I. G. – AHN, J. H. – LEE, D. H. – LEE, J. L. – HONG, J. H. – AHN, H. – KIM, C. S. The value of cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. *Journal of Urology*, January 2011, vol. 185, no. 1, s. 54 - 59. ISSN 0022-5347.

- 90) O'MALLEY, R. L. – BREWER, K. A. – HAYN, M. H. – KIM, H. L. – UNDERWOOD, W. 3rd. – PILI, R. – SCHWAAB, T. Impact of cytoreductive nephrectomy on eligibility for systemic treatment and effects on survival: are surgical complications or disease related factors responsible? *Urology*, September 2011, vol. 78, no. 3, s. 595 - 600. ISSN 0090-4295.
- 91) GERVAIS, D. A. – MACGOVERN, F. J. – ARELLANO, R. S. – MCDOUGALL, W. S. – MUELLER, P. R. Radiofrequency Ablation of Renal Cell Carcinoma: Part 1, Indications, Results, and Role in Patient Management over a 6-Year Period and Ablation of 100 Tumors. *American Journal of Rentgenology*, July 2005, vol. 185, no. 2, s. 64 – 71. ISSN 1546-3141.
- 92) GERVAIS, D. A. – MACGOVERN, F. J. – ARELLANO, R. S. – MCDOUGALL, W. S. – MUELLER, P. R. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 2, Lessons learned with ablation of 100 tumors. *American Journal of Rentgenology*, July 2005, vol. 185, no. 1, s. 72 - 80. ISSN 1546-3141.
- 93) BREEN, D. J. – RUTHERFORD, E. E. – STEDMAN, B. - ROY-CHODBURY, S. H. – CAST, J. E. – HAYES, M. C. – SMART, C. J. Management of Renal Tumors by Image-Guided Radiofrequency Ablation: Experience in 105 Tumors. *CardioVascular and Interventional Radiology*, September – October 2007, vol. 30, no. 5, s. 936 – 942. ISSN 1432-086X.
- 94) KUNKLE, D. A. – UZZO, R. G. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass : a meta-analysis. *Cancer*, November 2008, vol. 113, no. 10, s. 2671 - 2680. ISSN 1097-0142.
- 95) KARAM, J. A. – WOOD, C. G. The role of surgery in advanced renal cell carcinoma: cytoreductive nephrectomy and metastasectomy. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, August 2011, vol. 25, no. 4, s. 753 - 764. ISSN 1558-1977.
- 96) PATARD, J. J. – PIGNOT, G. – ESCUDIER, B. – EISEN, T. – BEX, A. – STERNBERG, C. – RINI, B. – ROIGAS, J. – CHOUEIRI, T. – BUKOWSKI, R. – MOTZER, R. – KIRKALI, Z. – MULDER, P. – BELLMUNT, J. ICUD-EAU International Consultation on Kidney Cancer 2010: treatment of metastatic disease. *European Urology*, October 2011, vol. 60, no. 4, s. 684 - 690. ISSN 0302-2838.
- 97) POPRACH, A. – BORTLÍČEK, Z. – BÜCHLER, T. – MELICHAR, B. – LAKOMÝ, R. – VYZULA, R. – BRABEC, P. – SVOBODA, M. – DUŠEK, L. – GREGOR, J. Patients with advanced and metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapy in the Czech Republic: twenty cancer centres, six agents, one database. *Medical Oncology*, December 2012, vol. 29, no. 5, s. 3314 - 3320. ISSN 1559-131X.
- 98) KRUCK, S. – BEDKE, J. – KUCZYK, M. A. – MERSEBURGER, A. S. Second-line systemic therapy for the treatment of metastatic renal cell cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, June 2012, vol. 12, no. 6, s. 777 - 785. ISSN 1744-8328.

- 99) ZUSTOVICH, F. – LOMBARDI, G. – NICOLETTO, O. – PASTORELLI, D. Second-line therapy for refractory renal-cell carcinoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, July 2012, vol. 83, no. 1, s. 112 - 122. ISSN 1040-8428.
- 100) FERDA, J. – KASTNER, J. – FERDOVÁ, E. – MÍRKA, H. – BAXA, J. – HORA, M. – HES, O. – FÍNEK, J. – KREUZBERG, B. Zobrazení solidních nádorů ledvin. *Česká Radiologie*, říjen 2012, vol. 66, 3, s. 271 - 281. ISSN 1210-7883.
- 101) GRASER, A. – BECKER, C. R. – STAEHLER, M. – CLEVERT, D. A. – MACARI, M. – ARNDT, N. – NIKOLAOU, K. – SOMMER, W. – STIEF, C. – REISER, M. F. – JOHNSON, T. R. Single-phase dual-energy CT allows for characterization of renal masses as benign or malignant. *Investigative Radiology*, July 2010, vol. 45, no. 7, s. 399 - 405. ISSN 1536-0210.
- 102) FRANK, I. – BLUTE, M. L. – CHEVILLE, J. C. – LOHSE, C. M. – WEAVER, A. L. – ZINCKE, H. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *Journal of Urology*, December 2003, vol. 170, no. 6, s. 2217 - 2220. ISSN 0022-5347.
- 103) BREEN, D. J. – RAILTON, N. J. Minimally invasive treatment of small renal tumors: trends in renal cancer diagnosis and management. *CardioVascular and Interventional Radiology*, October 2010, vol. 33, no. 5, s. 896 - 908. ISSN 1432-086X.
- 104) KATABATHINA, V. S. – KATRE, R. – PRASAD, S. R. – SURABHI, V. – SHANBOGUE, A. K. – SUNNAPWAR, A. Wunderlich syndrome: cross-sectional imaging review. *Journal of Computer Assisted Tomography*, July - August 2011, vol. 35, no. 4, s. 425 - 433. ISSN 1532-3145.
- 105) MARTIN, J. – ATHREYA, S. Meta-analysis of cryoablation versus microwave ablation for small renal masses: is there a difference in outcome? *Diagnostic and Interventional Radiology*, November - December 2013, vol. 19, no. 6, s. 501 - 507. ISSN 1305-3825.
- 106) KLINGLER, C. – MARGREITER, M. – MARBERGER, M. New ablative treatments for small renal masses: HIFU ablation. *Journal of Endourology*, January 2013, vol. 66, no. 1, s. 79 - 89. ISSN 0892-7790.
- 107) STYN, N. R. – WHEAT, J. C. – HALL, T. L. – ROBERTS, W. W. Histotripsy of VX-2 tumor implanted in a renal rabbit model. *Journal of Endourology*, July 2010, vol. 24, no. 7, s. 1145 - 1150. ISSN 0892-7790.
- 108) PECH, M. – JANITZKY, A. – WENDLER, J. J. – STRANG, CH. – BLASCHKE, S. – DUDECK, O. – RICKE, J. – LIEHR, U. B. Irreversible Electroporation of Renal Cell Carcinoma: A First-in-Man Phase I Clinical Study. *CardioVascular and Interventional Radiology*, February 2011, vol. 34, no. 1, s. 132 - 138. ISSN 1432-086X.

- 109) BOSS, A. – CLASEN, S. – KUCZYK, M. – ANASTASIADIS, A. – SCHMIDT, D. – GRAF, H. SCHICK, F. – CLAUSSEN, C.D. – PEREIRA, P. L. Magnetic resonance-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas: a pilot clinical study. *Investigative Radiology*, September 2005, vol. 40, no. 9, s. 583 - 590. ISSN 1536-0210.
- 110) ARELLANO, R. S. – GARCIA, R. G. – GERVAIS, D. A. – MUELLER, P. R. Percutaneous CT-Guided Radiofrequency Ablation of Renal Cell Carcinoma: Efficacy of Organ Displacement by Injection of 5% Dextrose in Water Into the Retroperitoneum. *American Journal of Roentgenology*, December 2009, vo. 193, no. 6, s. 1686 - 1690. ISSN 1546-3141.
- 111) GINAT, D. T. – SAAD, W. E. Bowel displacement and protection techniques during percutaneous renal tumor thermal ablation. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, June 2010, vol. 13, no. 2, s. 66 - 74. ISSN 1089-2516.
- 112) BUY, X. – TOK, CH. – H. – SZWARC, D. – BIERRY, G. – GANGI, A. Thermal Protection During Percutaneous Thermal Ablation Procedures: Interest of Carbon Dioxide Dissection and Temperature Monitoring. *CardioVascular and Interventional Radiology*, May 2009, vol. 32, no. 3, s. 529 - 534. ISSN 1432-086X.
- 113) HASEGAWA, T. – TAKAKI, H. – MIYAGI, H. – NAKATSUKA, A. – URAKI, J. – YAMANA-KA, T. – FUJIMORI, M. – SAKUMA, H. – YAMAKADO, K. Hyaluronic acid gel injection to prevent thermal injury of adjacent gastrointestinal tract during percutaneous liver radiofrequency ablation. *CardioVascular and Interventional Radiology*, August 2013, vol. 36, no. 4, s. 1144 - 1146. ISSN 1432-086X.
- 114) MORÁVEK, P. jr. – MORÁVEK, P. – DVOŘÁK, P. – HOFFMANN, P. Perkutánní radiofrekvenční ablace (RFA) v léčbě nádorů ledvin – vlastní zkušenosti. *Česká Urologie* 2010, vol. 14, no. 2, s. 104 – 109. ISSN 1211-8729.
- 115) NAKASONE, Y. – KAWANAKA, K. – IKEDA, O. – TAMURA, Y. – YAMASHITA, Y. Sequential combination treatment (arterial embolization and percutaneous radiofrequency ablation) of inoperable renal cell carcinoma: single-center pilot study. *Acta Radiologica*, May 2012, vol. 53, no. 4, s. 410 - 414. ISSN 1600-0455.
- 116) MA, Y. – BEDIR, S. – CADEDDU, J. A. – GAHAN, J. C. Long-term outcomes in healthy adults after radiofrequency ablation of T1a renal tumours. *British Journal of Urology International*, January 2014, vol. 113, no. 1, s. 51 - 55. ISSN 1464-410X.
- 117) SYVANTHONG, CH. – WILE, G. E. – ZAGORIA, R. J. Effect of Radiofrequency Ablation of Renal Tumors on Renal Function in Patients with a Solitary Kidney. *American Journal of Roentgenology*, June 2007, vol. 188, no. 6, s. 1619 - 1621. ISSN 1546-3141.



- 118) HOFFMANN, R. T. – JAKOBS, T. F. – KUBISCH, CH. – TRUMM, C. – WEBER, C. – SIEBELS, M. – HELMBERGER, T. K. – REISER, M. F. Renal cell carcinoma in patients with a solitary kidney after nephrectomy treated with radiofrequency ablation: mid term results. *European Journal of Radiology*, March 2010, vol. 73, no. 3, s. 652 - 656. ISSN 0720-048X.
- 119) MELONI, M. F. – BERTOLOTTO, M. – ALBERZONI, CH. – LAZZARONI, S. – FILICE, C. – LIVRAGHI, T. – FERRAIOLI, G. Follow-Up After Percutaneous Radiofrequency Ablation of Renal Cell Carcinoma: Contrast-Enhanced Sonography Versus Contrast-Enhanced CT or MRI. *American Journal of Roentgenology*, October 2008, vol. 191, no. 4, s. 1233 - 1238. ISSN 1546-3141.
- 120) KONG, W. T. – ZHANG, W. W. – GUO, H. Q. – QIU, J. L. – TANG, M. – JIANG, Z. M. – SHEN, Y. – LI, X. G. – ZHANG, S. W. Application of contrast-enhanced ultrasonography after radiofrequency ablation for renal cell carcinoma: is it sufficient for assessment of therapeutic response? *Abdominal Imaging*, June 2011, vol. 36, no. 3, s. 342 - 347. ISSN 1432-0509.
- 121) KUNKLE, D. A. – CRISPEN, P. L. – LI, T. – UZZO, R. G. Tumor size predicts synchronous metastatic renal cell carcinoma: implications for surveillance of small renal masses. *Journal of Urology*, May 2007, vol. 177, no. 5, s. 1692 - 1696. ISSN 0022-5347.
- 122) CRISPEN, P. L. – VITERBO, R. – BOORJIAN, S. A. – GREENBERG, R. E. – CHEN, D. Y. – UZZO, R. G. Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. *Cancer*, July 2009, vol. 115, no. 13, s. 2844 - 2852. ISSN 1097-0142.
- 123) SADOWSKI, E. A. – BENNETT, L. K. – CHAN, M. R. – WENTLAND, A. L. – GARRETT, A. L. – GARRETT, R. W. – DJAMALI, A. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology*, April 2007, vol. 243, no. 1, s. 148 – 157. ISSN 1527-1315.
- 124) SOMMER, C. M. – FRITZ, S. – WACHTER, M. F. – VOLLHERBST, D. – STAMPFL, U. – BELLEMANN, N. – GOCKNER, T. – MOKRY, T. – GNUTZMANN, D. – SCHMITZ, A. – KNAPP, J. – LONGERICH, T. – KUHN-NEUREUTHER, C. – PEREIRA, P. L. – KAUCZOR, H. U. – WERNER, J. – RADELEFF, B. A. Irreversible electroporation of the pig kidney with involvement of the renal pelvis: technical aspects, clinical outcome, and three-dimensional CT rendering for assessment of the treatment zone. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, December 2013, vol. 24, no. 12, s. 1888 – 1897. ISSN 1051-0443.
- 125) KWAN, K. G. – MATSUMOTO, E. D. Radiofrequency ablation and cryoablation of renal tumours. *Current Oncology*, February 2007, vol. 14, no. 1, s. 34 – 38. ISSN 1718-7729.
- 126) STEIN, R. J. – KAOUK, J. H. Renal cryotherapy: a detailed review including a 5-year follow-up. *British Journal of Urology International*, May 2007, vol. 99, no. 5, s. 1265 - 1270. ISSN 1464-410X.

- 127) HUBER, J. – PAHERNIK, S. – HALLSCHEIDT, P. – SOMMER, C. M. – HATIBOGLU, G. – HAFERKAMP, A. – HOHENFELLNER, M. Risk factors and clinical management of haemorrhage after open nephron-sparing surgery. *British Journal of Urology International*, November 2010, vol. 106, no. 10, s. 1488 - 1493. ISSN 1464-410X.
- 128) NETSCH, C. – BRÜNING, R. – BACH, T. – GROSS, A. J. Management of renal artery pseudoaneurysm after partial nephrectomy. *World Journal of Urology*, August 2010, vol. 28, no. 4, s. 519 - 524. ISSN 1433-8726.
- 129) JEWETT, M. A. – MATTAR, K. – BASIUK, J. – MORASH, C. G. – PAUTLER, S. E. – SIEMENS, D. R. – TANGUAY, S. – RENDON, R. A. – GLEAVE, M. E. – DRACHENBERG, D. E. – CHOW, R. – CHUNG, H. – CHIN, J. L. – FLESHNER, N. E. – EVANS, A. J. – GALLIE, B. L. – HAIDER, M. A. – KACHURA, J. R. – KURBAN, G. – FERNANDES, K. – FINELLI, A. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *European Urology*, July 2011, vol. 60, no. 1, s. 39 - 44. ISSN 0302-2838.
- 130) PIERORAZIO, P. M. – HYAMS, E. S. – MULLINS, J. K. – ALLAF, M. E. Active surveillance for small renal masses. *Reviews in Urology*, 2012, vol. 14, no. 1-2, s. 13 - 19. ISSN 1523-6161.

## **Přílohy**

### **Příloha č. 1:**

HOFFMANN, P. – DVOŘÁK, P. – MORÁVEK, P. – ŠAFRÁNEK, H. Perkutánní radiofrekvenční ablace renálních tumorů. První klinické zkušenosti miniinvazivní terapie. *Rozhledy v Chirurgii*, 2007, vol. 86, no. 9, s. 494 - 499. ISSN 0035-9351.

# Perkutánní radiofrekvenční ablace renálních tumorů. První klinické zkušenosti miniinvazivní terapie

Hoffmann P.<sup>1</sup>, Dvořák P.<sup>1</sup>, Morávek P.<sup>2</sup>, Šafránek H.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Radiologická klinika LF UK a Fakultní nemocnice v Hradci Králové, přednosta: prof. MUDr. P. Eliáš, CSc.

<sup>2</sup>Urologická klinika LF UK a Fakultní nemocnice v Hradci Králové, přednosta: doc. MUDr. P. Morávek, CSc.

## Souhrn

### Hoffmann P., Dvořák P., Morávek P., Šafránek H.: Perkutánní radiofrekvenční ablace renálních tumorů. První klinické zkušenosti miniinvazivní terapie

*Cíl práce:* Zhodnotit první klinické a intervenčně radiologické aspekty a zkušenosti s perkutánní radiofrekvenční ablací renálních tumorů, prováděných pod CT (někdy v kombinaci s ultrasonografickou) kontrolou pomocí StarBurst instrumentária (RITA Medical System, Inc., Mountain View, CA).

*Materiál a metodika:* Prospektivně byla sledována skupina 8 pacientů, u nichž byla provedena perkutánní radiofrekvenční ablace renálních tumorů pod CT kontrolou. V této skupině pacientů s průměrným věkem  $77,75 \pm 4,38$  let bylo provedeno 10 RFA výkonů v analgosedaci a lokální anestezii pro renální solidní nádorové masy průměrné velikosti  $21,78 \pm 9,81$  mm. Všichni pacienti měli četné komorbidity, limitující až kontraindikující operační terapii. Ve dvou případech se navíc jednalo o nádor solitární ledviny. Po výkonu byli hospitalizováni na standardním oddělení urologické kliniky, byla sledována délka jejich hospitalizace a eventuální časné komplikace. Následná dispenzarizace probíhala v příslušných časových odstupech s klinickým vyšetřením a laboratorní kontrolou renálních funkcí. Zobrazovací metody (CT s bolusem kontrastní látky i.v. nebo v jednom případě magnetická rezonance s podáním kontrastní látky i.v.) byly prováděny 1, 3, 6 a 12 měsíců od úvodního výkonu. Za úspěšnou byla považována ablace s absencí opacifikace po podání bolusu kontrastní látky i.v. s eventuální retrakcí okolní tkáně charakteru jizvy.

*Výsledky:* Za období 12 měsíců, únor 2006 až únor 2007, bylo ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové provedeno 10 perkutánních radiofrekvenčních ablací renálních tumorů pod CT kontrolou. V 6 případech (75 %) byla úspěšná již první ablace, 2 pacienti prodělali ještě druhou RFA proceduru (reRFA). U jedné pacientky pro koincidenci drobného stejnostranného renálního tumoru a u další pacientky pro rozšíření ablace pro reziduální patologicky se opacifikující nádorovou tkáň. Všichni nemocní byli hospitalizováni 3 dny. Nedošlo k žádnému úmrtí, žádný z pacientů nemusel být ze sledovaného souboru vyřazen. Průměrná délka sledování v rámci follow-up byla 5,75 měsíců. Nezaznamenali jsme žádnou časnou komplikaci výkonu.

*Závěr:* Perkutánní radiofrekvenční ablace prováděná pod CT kontrolou je slibnou alternativou chirurgického řešení malých renálních tumorů především u značně komorbidních nemocných, u pacientů s nádory solitární ledviny a dalších vzácnějších indikovaných případech. Metoda je dobře tolerována v analgosedaci a lokální anestezii. Nebyly zaznamenány žádné časné komplikace výkonů. Další potřebné údaje jistě přinesou pokračování ve sledování této skupiny a její postupné rozšiřování o nové pacienty.

*Klíčová slova:* perkutánní radiofrekvenční ablace – renální tumory – miniinvazivní terapie

## Summary

### Hoffmann P., Dvořák P., Morávek P., Šafránek H.: Percutaneous Radiofrequency Ablation of the Renal Tumors. Initial Clinical Experience with Minimally Invasive Therapy

*Aim of the article:* To evaluate first clinical and interventional radiological features and experience with computed tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation of the renal tumors using StarBurst instruments (RITA Medical System, Inc., Mountain View, CA).

*Methods:* The group of 8 patients with mean age  $77.75 \pm 4.38$  years underwent during a period of 12 months CT-guided RFA treatments for enhancing renal masses, with a mean size  $21.78 \pm 9.81$  mm, using only conscious sedation and local anaesthesia. All patients had multiple medical comorbidities that limited or completely contraindicated surgical treatment. In two cases tumors involved solitary kidney. Patients were hospitalized in urologic department of University hospital, where possible early complications were monitored. Patients were followed with clinical status and renal function studies. Also enhanced imaging (enhanced computed tomography or magnetic resonance in one case) were performed 1 month, 3, 6 and 12 months after initial procedure. Successful ablation was defined as a lack of enhancement of the renal mass eventually with a scar-like retraction of surrounding renal parenchyma.

*Results:* During a 12-months period (from February 2006 to February 2007) 10 percutaneous CT-guided RFA treatments in 8 patients were performed. In 6 patients (75%) were single treatment successful, 1 had an initial failure and underwent reablation successfully and 1 underwent second treatment for coexisting small tumor in the same kidney. All patients stayed in hospital for a 3 days, none from this group died during this period and none need not to be excluded from this study. We did not reveal any early complication. Average length of the following-up was 5.75 months.

*Conclusions:* CT-guided percutaneous radiofrequency ablation is a promising therapeutic alternative of surgical methods (nephrectomies or nephron-sparing surgical devices) especially with small renal tumors in patients with multiple medical comorbidities, tumors in solitary kidneys and in rarer indications. The procedure were well tolerated using only conscious sedation and local anaesthesia. None early complication was observed. Other useful informations will be probably captured by following-up this group and by monitoring new patients.

*Key words:* percutaneous radiofrequency ablation – renal tumors – minimally invasive therapy.

*Rozhl. Chir., 2007, roč. 86, č. 9, s. 494–499.*

## ÚVOD

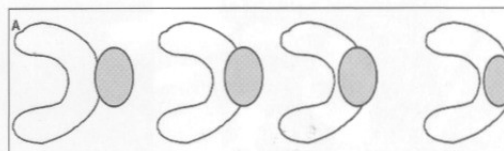
Incidence Grawitzova karcinomu (v anglickém jazyce a literatuře označovaném jako renal cell carcinoma, RCC) a ostatních renálních malignit u dospělých má vzestupnou tendenci, ročně je v USA nově diagnostikováno okolo 30 000 až 35 000 nových případů [1]. Značná část těchto nových záchytů je incidentálních, v rámci pátrání po jiných chorobách, jako vedlejší nálezy stále častěji indikovaných zobrazovacích vyšetření [1, 2]. Většina pacientů, jimž je tento nádor v dnešní době diagnostikován, má vysoký věk a mnoho přidružených onemocnění, které často kontraindikují radikální resekcí výkon (totální či partiální nefrektomie). Další skupinou jsou nemocní s tumorózním postižením solitární ledviny, u nichž je snaha o zachování přirozených renálních funkcí. Jak jsme již zmínili, stále častěji se setkáváme s nálezy incidentálními. Velikost takto zachycených nádorů je ve srovnání s nádory klinicky se projevujícími signifikantně menší, což je výhodný předpoklad pro léčbu pomocí minimálně invazivních technik [3].

Perkutánní tkáňové destrukční metody procházejí v posledních letech značným rozvojem. Radiofrekvenční ablace (RFA), jako u nás jednoznačně nejrozšířenější tkáňová destrukční technika, prováděná pod kontrolou zobrazovacích metod, je ve světě na mnoha pracovištích již téměř rutinně prováděnou léčebnou alternativou [3–6]. V naší republice dosud není publikován žádný soubor takto ošetřených pacientů, a proto cílem této práce je seznámit odbornou veřejnost s iniciálními klinickými a intervenčně radiologickými aspekty této miniinvazivní techniky.

## MATERIÁL A POUŽITÁ METODIKA

Během 12 měsíců (únor 2006 až únor 2007) byla prospektivně sledována skupina 8 pacientů (4 muži a 4 ženy, průměrného věku  $77,75 \pm 4,38$  let), u nichž byla provedena perkutánní radiofrekvenční ablace malých renálních tumorů průměrné velikosti  $21,78 \pm 9,81$  mm. Tyto intervenční výkony byly prováděny pod CT a doplňkově též ultrasonografickou kontrolou. Byl kladen důraz na indikace k provedení výkonu, přípravu nemocného, technické aspekty provedení samotného výkonu, možné komplikace a prevenci jejich vzniku a sledování úspěšnosti výkonu. Průměrná doba sledování pacientů byla  $5,75 \pm 3,45$  měsíců.

Indikacemi byly renální tumory malých rozměrů u pacientů se solitární ledvinou (2 pacienti, tj. 25 %) a u pacientů s vícečetnými komorbiditami, které nemocné prakticky diskvalifikovaly z radikálního chirurgického zákroku (6 pacientů, tj. 75 %) pro výrazně rizikovou celkovou anestezii. Z hlediska uložení se jednalo o expanze



Obr. 1. Schematické zobrazení vhodné lokalizace tumorů k perkutánní RFA

Fig. 1. A scheme of tumor location suitable for percutaneous RFA

Tab. 1. Věk, doba hospitalizace, velikost tumoru a délka sledování v rámci follow-up ve sledované skupině pacientů po perkutánní radiofrekvenční ablaci

Tab. 1. Age, duration of hospitalization, tumor size and follow up duration in a group of subjects following percutaneous radiofrequency ablation

	Věk	Doba hospitalizace	Velikost tumoru	Doba sledování
Pacient 1	79 let	3 dny	12 mm	2 měsíce
Pacient 2	67 let	3 dny	13 mm	4 měsíce
Pacient 3	80 let	3 dny	40 mm	2 měsíce
Pacient 4	77 let	3 dny	30 mm	12 měsíců
Pacient 5	77 let	3 dny	21 mm	4 měsíce
Pacient 6	80 let	3 dny	22 mm	6 měsíců
		3 dny	reablace	3 měsíce
Pacient 7	76 let	3 dny	30 mm	8 měsíců
		3 dny	12 mm	4 měsíce
Pacient 8	76 let	3 dny	16 mm	8 měsíců
Nejvyšší	80 let	3 dny	12 mm	2 měsíce
Nejnižší	67 let	3 dny	40 mm	12 měsíců
Průměrný	77,75 let	3 dny	21,78 mm	5,75 měsíců
Směrodatná odchylka	4,38 let	0 dnů	9,81 mm	3,45 měsíce

exofytické nebo intraparenchymové. Nádory lokalizované v centrálním sinu ledviny jsou pro vysoké riziko komplikací kontraindikovány k tomuto zákroku (Obr. 1).

Diagnóza byla stanovena u všech těchto nemocných na základě CT vyšetření břicha s podáním bolusu kontrastní látky i.v., v jednom případě na základě vyšetření magnetickou rezonancí s podáním kontrastní látky i.v., s typickou nehomogenní hypervaskularizací ložiskové expanze. Nebylo přistoupeno k biotickému ověření diagnózy.

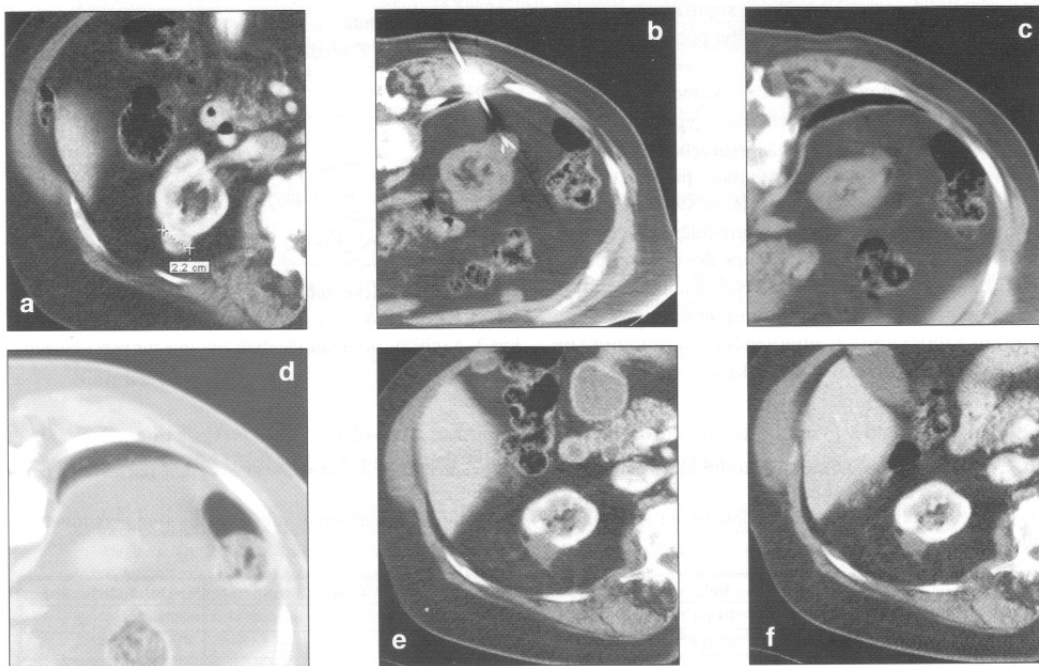
Výkony byly prováděny pomocí StarBurst instrumentária (RITA Medical System, Inc., Mountain View, CA), použity byly instrumenty StarBurst SDE, StarBurst XL a StarBurst SemiFlex, délky 10, 15 a 25 cm, s expandibilními elektrodami délky 3–7 cm. Tyto instrumenty byly v průběhu výkonu připojeny k RF generátoru RITA 1500X (RITA Medical System, Inc., Mountain View, CA, www.ritamedical.com). Pozice RFA sondy byly kontrolovány a též k následnému sledování pacientů v rámci follow-up byl užit výpočetní tomograf Siemens Somatom Plus 4 (Sie-

mens Medical Solutions, Inc. Mountain View, CA 94043 USA), doplňkově též byl k výkonu použit ultrasonografický přístroj Siemens Sonoline Siena.

Výkony byly prováděny v analgosedaci a lokální anestezii 1% mezokainem. Před započítím procedury byly sledovány parametry krvácivosti a to hodnoty INR (nižší než 1,3) a APTT (nižší než 1,15). Pacient byl vždy pod trvalou kontrolou lékaře KARIM (Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny) naší nemocnice. Jím byly monitorovány vitální funkce jednotlivých pacientů. Po dokončení procedury byla provedena pokaždé série kontrolních nativních CT řezů k vyloučení časných komplikací.

## VÝSLEDKY

Během výše uvedeného období jsme na našem pracovišti ve fakultní nemocnici v Hradci Králové provedli 10



**Příklad 1. 77letá pacientka s 22 mm velkým renálním tumorem**  
**Case 1. 77-year old female patient with a renal tumor of 22 mm**

*A – CT obraz vaskularizovaného tumoru pravé ledviny (CT s podáním bolusu kontrastní látky i.v.).*

*B, C a D – Zavedení StarBurst jehly pod kontrolou CT do nádorového ložiska (B) a kontrolní skeny po výkonu, které neprokazují časné komplikace jako krvácení (C) nebo pneumotorax (D). Pacientka v poloze na břiše.*

*E a F – Kontrolní CT vyšetření s podáním kontrastní látky i.v. s odstupem jednoho (E) a tří (F) měsíců od výkonu. CT vyšetření prokazuje kompletní výpad opacifikace a postupnou retrakci okolního parenchymu.*

*A – A CT view of a vascularized tumor of the right kidney (CT with intravenous administration of the contrast matter bolus).*

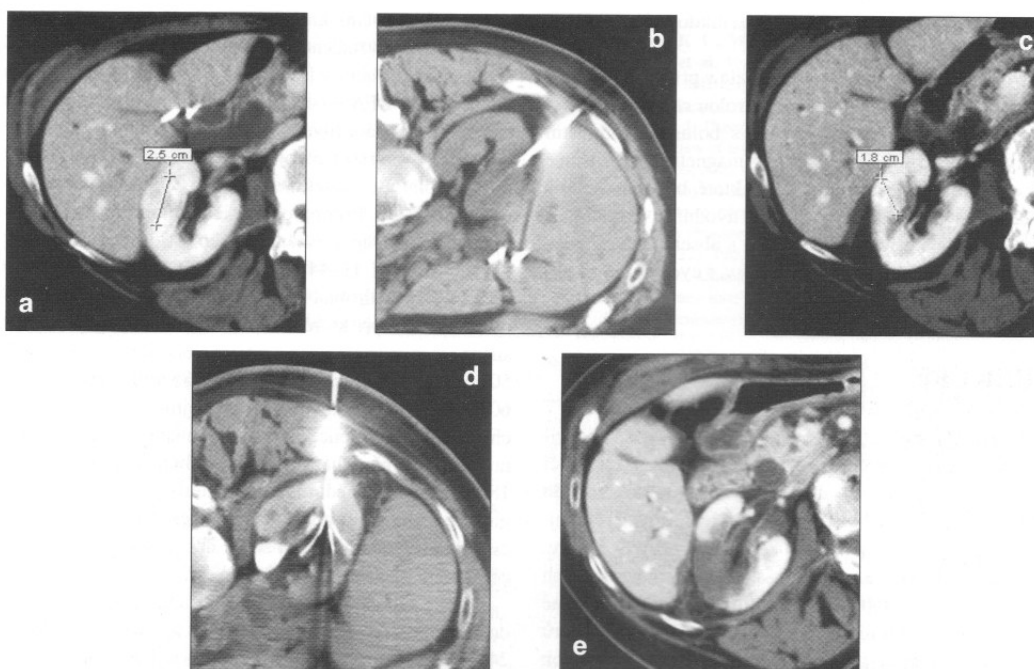
*B, C and D – Introduction of the StarBurst needle into the tumor tissue under a CT control (B) and control scans following the procedure, with negative findings of early complications, including bleeding (C) or pneumothorax (D). The patient is in a prone position.*

*E and F – A control CT scan with intravenous administration of the contrast, one (E) and three (F) months after the procedure. The CT examination confirmed complete loss of opacity and gradual retraction of the surrounding parenchyma.*

perkutánních radiofrekvenčních ablací pro malé renální tumory u 8 pacientů pod kontrolou zobrazovacích metod. Doba trvání celé procedury výkonu nepřekročila včetně všech nezbytných příprav 60 minut, přičemž na dobu analgosedace pacienta nepřipadlo nikdy více než 10 minut z celého časového rozsahu výkonu. Každý výkon byl zakončen tzv. track ablation. Tedy radiofrekvenční ablaci punkčního kanálu StarBurst jehly, čímž se zamezuje eventuálnímu rozšíření a zanesení nádorových buněk do retroperitonea či měkkých tkání podkoží. Každý z pacientů byl hospitalizován na urologickém standardním oddělení po dobu necelých 3 dnů.

U 6 pacientů (75 %) byla ablace úspěšná již při prvním sezení (příklad 1.). Jeden pacient prodělal s odstupem 3 měsíců druhý RFA výkon na stejné ledvině pro duplicitní menší expanzi. Tento výkon byl též úspěšný. K inkompletní ablaci během iniciálního výkonu tedy došlo u jednoho nemocného, který podstoupil opět v odstupu 3 měsíců druhý výkon (reRFA) pro zbytkovou patologicky se opacifikující zbytkovou nádorovou tkáň a při následném vyšetření v rámci pokračující follow-up nebyla prokázána recidiva (příklad 2.).

V našem souboru pacientů během sledovaného období nedošlo k časným komplikacím výkonu (jako jsou



**Příklad 2. 80letá pacientka s 25 mm velkým renálním tumorem v méně vhodné lokalizaci.**

**Case 2. 80-year old female patient with an extensive renal tumor of 25 mm in a less favourable localization**

*A – CT obraz vaskularizovaného tumoru pravé ledviny (CT s podáním bolusu kontrastní látky i.v.).*

*B – Zavedení Starburst instrumentu hepatorenálním prostorem do oblasti tumoru. Pacientka v poloze na břiše.*

*C – Kontrolní CT vyšetření (s bolusem kontrastní látky i.v.) s odstupem jednoho měsíce prokazuje 18 mm patologicky se opacifikující tkáň a tedy inkompletní ablaci.*

*D – Je přikročeno k druhému výkonu (reRFA). Je zvolena vertikální přístupová cesta. Na snímku D je patrné zavedení jehly, pacientka opět v poloze na břiše.*

*E – Kontrolní CT vyšetření s odstupem jednoho měsíce po druhém výkonu (CT s podáním bolusu kontrastní látky i.v.) je viditelný klínovitý výpadek opacifikace bez přítomnosti reziduální patologické nádorové tkáně. S drobnou ablací tkáně hepatorenálního prostoru. Jedná se tedy o úspěšný výkon provedený ve dvou sezeních.*

*A – A CT view of a vascularized tumor of the right kidney (CT with intravenous administration of the contrast bolus).*

*B – Introduction of the StarBurst instrumentation into the tumor region through the hepatorenal space. The patient is in a prone position.*

*C – Control CT examination (CT with intravenous administration of the contrast bolus) one month later detected tissue of 18 mm with pathological opacities, suggesting incomplete ablation.*

*D – Reoperation (reRFA). Vertical approach is chosen. Fig D shows introduction of a needle, the patient is in a prone position.*

*E – A control CT view, one month after the reoperation (CT with intravenous administration of the contrast bolus). A wedge-shaped loss of opacity with absence of residual pathological tumorous tissue is detectable. Minor ablation of the hepatorenal space tissue. The procedure, performed in two sessions, was, therefore, successful.*



krvácení do retroperitonea, do vývodného systému a hematurie či vznik subkapsulárního hematomu, pneumotorax, perforace přilehlých částí GIT, poškození pouzdra okolních parenchymatozních orgánů zvláště jater či popáleniny kožního povrchu). Žádný z intervenčních výkonů nevyžadoval následnou operační revizi. Všichni pacienti byli propuštěni do domácího ošetřování v dobrém stavu během třetího dne hospitalizace. Nebyly pozorovány do této doby žádné pozdější komplikace (jako jsou abscesy, seromy v ráně či jiné ranné komplikace, urinom, striktury vývodných systémů ledvin, retroperitoneální rozsev či nové objevení se vzdálených metastatických ložisek). Nikdo ze sledovaného souboru nemusel být z této skupiny vyřazen, nikdo v daném časovém úseku nezemřel.

Následná dispenzarizace probíhala v příslušných časových odstupech s laboratorní kontrolou renálních funkcí a zobrazovacími metodami (CT s bolusem kontrastní látky i.v. nebo v jednom případě magnetická rezonance s podáním kontrastní látky i.v.), které byly prováděny v odstupu 1, 3, 6 a 12 měsíců od úvodního výkonu. Za úspěšnou byla považována ablace s absencí opacifikace po podání bolusu kontrastní látky i.v. s eventuální retrakcí okolní tkáně charakteru jizvy.

## DISKUSE

Standardní radikální metodou léčby Grawitzova karcinomu ledviny a ostatních renálních malignit je totální či parciální nefrektomie. V posledních letech se dostávají do popředí zájmu ty radikální přístupy, které se snaží co nejvíce zachovávat přirozené pacientovy renální funkce. Radikální chirurgická léčba však u mnoha nemocných není ideálním postupem, především pro jejich přidružené komorbidity, kontraindikující operační zákrok, u tumorů solitární ledviny a při některých vzácnějších případech [7]. Dochází k hledání alternativních technik, které by garantovaly zničení nádoru při zachování fyziologických funkcí [4, 5, 7]. Mezi tyto tzv. tkáňové destrukční metody patří několik modalit jako perkutánní alkoholizace, kryodestrukce (kryoablace), mikrovlnná či laserová ablace, fokusovaný ultrazvukový vysokointenzitní svazek (HIFU, High Intensity Focused Ultrasound) či chemoembolizace [8–13]. Tyto techniky však nenašly v praxi širší uplatnění. Jednoznačně nejrozšířenější a nejpoužívanější destrukční metodou je radiofrekvenční ablace (RFA) [3–7].

Radiofrekvenční ablace využívá elektrického napětí mezi jednotlivými elektrodami zavedenými do patologického ložiska, kde vytváří termickou koagulační nekrozu. Jehla s elektrodami je zavedena do nádorové expanze cíleně, nejlépe pod přímou kontrolou zobrazovací modalit, jednoznačně nejčastěji CT (výpočetní tomografie). Kontrola CT je nejužívanější podle odborné literatury po celém světě, stejně tak i na našem pracovišti. Mnohem méně častěji můžeme využít kontrolu ultra-

sonografickou nebo cílení magnetickou rezonancí, kde je třeba používat speciální instrumentarium [8, 9].

Z hlediska lokalizace nejsou vhodné k radiofrekvenční ablacii nádory uložené v renálním hilu, hlavně pro vysoké riziko vzniku krvácení. Vhodné jsou tedy tumory extrarenálně se vyklenující či intraparenchymové. Pokud je nádorové ložisko v blízkosti jiné abdominální struktury (játra, duodenum či jiná část gastrointestinálního traktu, svaly či nervové svazky) a hrozí-li její poškození, můžeme tuto strukturu separovat instilací vhodného média do preformovaného prostoru (tzv. hydrodissection) [14]. Lze použít fyziologický roztok, 5% roztok dextransů nebo jsou publikovány práce s použitím CO<sub>2</sub> (oxidem uhličitým) či umístěním balonkového katétru [15–17]. Jako bezpečná se dnes považuje vzdálenost tumoru 5–10 mm od nejbližší abdominální struktury [7, 17].

Úspěšnost RFA procedury je relativně značně závislá na velikosti nádorového ložiska. Prakticky všechny dosažitelné literární zdroje udávají téměř 100% úspěšnost výkonu u expanzí menších než 30 mm v největším rozměru [3–7]. Přítomnost reziduální tumorózní tkáně v rámci follow-up u expanzí velikosti 30–50 mm je udávána v rozmezí 31–44 % případů [3, 7]. Jedná se však téměř vždy o drobná rezidua tkáně, která si vyžadují druhé sezení, při kterém intervenční radiolog poměrně snadno provede již kompletní ablacii. Nádory větší než 50 mm (v některých zdrojích nad 35 mm nebo až nad 60 mm) jsou indikovány, samozřejmě při nemožnosti chirurgické intervence, ke kombinovanému RFA výkonu, kterému předchází selektivní chemoembolizace [3, 18, 19]. Ostatní nádorové charakteristiky, jako histologická povaha či míra vaskularizace expanze i obklopujících tkání, podle několika studií nemá na úspěšnost procedury signifikantní vliv [7, 20, 21].

Jasnou výhodou radiofrekvenční ablace je nízká incidence komplikací. Pokud se tato vyvine v úvodních 24 hodinách po výkonu, jde o časnou komplikaci. Sem patří na prvním místě krvácení. Hemoragie může být retroperitoneální, intraparenchymová, subkapsulární nebo do vývodného systému, která má za následek hematurii. Častěji k hemoragiím dochází při RFA centrálně uložených expanzí. Dalšími a méně častými časnými komplikacemi jsou ranné defekty vč. popálenin kožního povrchu a podkoží, urinomy a přechodné bolesti v průběhu lumbálních nervových plexů. Jejich výskyt se pohybuje podle různých zdrojů v rozmezí 7–17 % [3, 7]. V naprosté většině případů postačí symptomatická léčba [3].

Pokud jsou komplikace objeveny v průběhu následných klinických, laboratorních či zobrazovacích kontrol, jde o komplikace pozdní. Sem patří inkompletní ablace, která je definována jako perzistence patologicky se opacifikující tkáně v místě původní expanze a objevení se nových metastatických ložisek. Jak již bylo uvedeno výše, pravděpodobnost neúplné nekrotizace nádoru stoupá s velikostí primárního tumoru. Pozdní ranné či hemoragické komplikace jsou velmi vzácné.

Otázka follow-up pacientů po radiofrekvenční ablacii zůstává stále otevřená, většina autorů však používá stejné sledovací schéma jako my, tedy kontrolní zobrazovací vyšetření s podáním kontrastní látky intravenózně (CT nebo MR) v odstupu 1, 3, 6 a 12 měsíců od první procedury. Další odstup vyšetření je dle různých zdrojů 6 nebo až 12 měsíců.

## ZÁVĚR

Perkutánní radiofrekvenční ablace renálních tumorů je slibnou dynamicky se rozvíjející intervenčně radiologickou metodou, tvořící alternativu radikálních chirurgických přístupů u pacientů s mnohočetnými komorbiditami, které je prakticky diskvalifikují z elektivního operačního zákroku, u nádorů solitární ledviny a u některých vzácnějších indikací. Metoda je pacienty velmi dobře tolerována, je prováděna pouze v analgosedaci a lokální anestezii. Nemíjí být zatížena vysokým počtem komplikací, lze ji opakovat poměrně snadno opět za krátkodobé hospitalizace a při úspěšném zvládnutí zachovává nemocným stávající kvalitu života, která by při radikálním výkonu a zařazení do dialyzačního programu byla jistě významně snižena. Další potřebné údaje jistě přinese pokračování ve sledování této skupiny a její postupné rozšiřování o nové pacienty.

## LITERATURA

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2006. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2006.
2. Homma, Y., Kawabe, K., Kitamura, T., et al. Increased incidental detection and reduced mortality in renal cancer: recent retrospective analysis at eight institutions. *Int. J. Urol.*, 1995; 2: 77–80.
3. Gervais, D. A., MacGovern, F. J., Arellano, R. S., McDougall, W. S., Mueller, P. R. Radiofrequency Ablation of Renal Cell Carcinoma: Part 1, Indications, Results, and Role in Patient Management over a 6-Year Period and Ablation of 100 Tumors. *AJR*, July, 2005; 185: 64–71.
4. Farrell, M. A., Charboneau, W. J., DiMarco, D. S. Imaging-guided radiofrequency ablation of solid renal tumors. *AJR*, 2003; 180: 1509–1513.
5. Roy-Choudhury, S. H., Cast, J. E. I., Cooksey, G., Puri, S., Breen, D. J. Early experience with percutaneous radiofrequency ablation of small solid renal masses. *AJR*, 2003; 180: 1055–1061.
6. Mayo-Smith, W. W., Dupuy, D. E., Parikh, P. M., Pezzullo, J. A., Cronan, J. J. Imaging-guided percutaneous radiofrequency ablation of solid renal masses: technique and outcomes of 38 treatment sessions in 32 consecutive patients. *AJR*, 2003; 180: 1503–1508.
7. Zagoria, R. J., Hawkins, A. D., Clark, P. E., Hall, M. C., et al. Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation of Renal neoplasms: Factors influencing Success. *AJR*, 2004; 183: 201–207.
8. Sewell, P. E., Howard, J. C., Shingleton, W. B., Harrison, R. B. Interventional magnetic resonance image-guided percutaneous cryoablation of renal tumors. *South Med. J.*, 2003; 96:708–710.
9. Shingleton, W. B., Sewell, P. E. Jr. Percutaneous renal tumor cryoablation with magnetic resonance imaging guidance. *J. Urol.*, 2001; 165: 773–776.
10. Permpongkosol, S., Link, R. E., Kavoussi, L. R., Solomon, S. B. Percutaneous computerized tomography guided cryoablation for localized renal cell carcinoma: factors influencing success. *J. Urol.*, 2006 Nov; 176(5): 1907–1908.
11. Aron, M., Gill, I. S. Minimally Invasive Nephron-Sparing Surgery (MINSS) for Renal Tumours Part II: Probe Ablative Therapy. *Eur. Urol.*, 2007 Feb; 51(2): 348–357.
12. Koehrmann, K. U., Michel, M. S., Fruhauf, J., Volz, J., Back, W., Gaa, J., et al. High-intensity focused ultrasound for non-invasive tissue ablation in the kidney, prostate and uterus. *J. Urol.*, 2000; 163 (4 Suppl.): 156.
13. Diederich, C. J. Thermal ablation and high-temperature thermal therapy: overview of technology and clinical implementation. *Int. J. Hyperthermia*, 2005 Dec; 21(8): 745–753.
14. Lee, S. J., Choyke, L. T., Locklin, J. K., Wood, B. J. Use of hydrodissection to prevent nerve and muscular damage during radiofrequency ablation of kidney tumors. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 2006 Dec; 17(12): 1967–1969.
15. Farrell, M. A., Charboneau, J. W., Callstrom, M. R., et al. Paraneoplastic water instillation: A technique to prevent bowel injury during percutaneous renal radiofrequency ablation. *Am. J. Roentgenol.*, 181: 1315–1317, 2003.
16. Kariya, S., Tanigawa, N., Kojima, H., Komemushi, A., et al. Radiofrequency Ablation Combined with CO<sub>2</sub> Injection for Treatment of Retroperitoneal Tumor: Protecting Surrounding Organs Against Thermal Injury. *AJR*, 2005; 185: 890–893.
17. Liddell, R. P., Salomon, S. B. Thermal Protection During Radiofrequency Ablation. *AJR*, 2004; 182: 1459–1461.
18. Hall, W. H., McGahan, J. P., Link, D. P., deVere White, R. W. Combined embolization and percutaneous radiofrequency ablation of a solid renal tumor. *AJR*, 2000; 174: 1592–1594.
19. Yamakado, K., Nakatsuka, A., Kobayashi, S., Akeboshi, M. et al. Radiofrequency Ablation Combined with Renal Arterial Embolization for the Treatment of Unresectable Renal Cell Carcinoma Larger Than 3.5 cm: Initial Experience. *J. Card. Vasc. and Int. Rad.*, 2006 Jun; 389–394.
20. Ponticelli, C., Mihatsch, M. J., Imbasciati, E. Renal biopsy: performance and interpretation. In: Davison, A. M., Cameron, J. S., Grunfeld, J. P., et al., eds. *Oxford textbook of clinical Nephrology*. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford, England: Oxford University Press, 1998: 157–171.
21. Maturen, K. E., Nghiem, H. V., Caoili, E. M., Higgins, E. G., et al. Renal Mass Core Biopsy: Accuracy and Impact on Clinical Management. *AJR*, 2007; 188: 563–570.

MUDr. P. Hoffmann  
RDG klinika  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové

**Příloha č. 2:**

HOFFMANN, P. – DVOŘÁK, P. – NAVRÁTIL, P. – MORÁVEK, P. – ŠAFRÁNEK, H. – CIBEREOVÁ, P. – RAUPACH, J. Perkutánní radiofrekvenční ablace renálních tumorů – pět let zkušeností této miniinvazivní terapie. *Česká Radiologie*, 2011, vol. 65, no. 2, s. 124 – 130. ISSN 1210-7883.

# PERKUTÁNNÍ RADIOFREKVENČNÍ ABLACE RENÁLNÍCH TUMORŮ – PĚT LET ZKUŠENOSTÍ TĚTO MINIINVAZIVNÍ TERAPIE

PERCUTANEOUS RADIOFREQUENCY ABLATION OF THE RENAL TUMORS –  
FIVE YEARS EXPERIENCE WITH MINIMALLY INVASIVE THERAPY

původní práce

Petr Hoffmann<sup>1</sup>  
Petr Dvořák<sup>1</sup>  
Pavel Navrátil<sup>2</sup>  
Petr Morávek<sup>2</sup>  
Hynek Šafránek<sup>2</sup>  
Petra Cibereová<sup>3</sup>  
Jan Raupach<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Radiologická klinika LF UK a FN,  
Hradec Králové

<sup>2</sup>Urologická klinika LF UK a FN,  
Hradec Králové

<sup>3</sup>Klinika anesteziologie, resuscitace  
a intenzivní medicíny LF UK a FN,  
Hradec Králové

Přijato: 31. 3. 2011.

## Korespondenční adresa:

MUDr. Petr Hoffmann  
Radiologická klinika LF UK a FN  
Sokolská 581,  
500 05 Hradec Králové  
e-mail: hoffmpet@fnhk.cz

## SOUHRN

**Hoffmann P, Dvořák P, Navrátil P, Morávek P, Šafránek H, Cibereová P, Raupach J. Perkutánní radiofrekvenční ablace renálních tumorů. 5 let zkušeností této miniinvazivní terapie**

**Cíl.** Zhodnotit pětileté radiologické a technické intervenční aspekty a zkušenosti s perkutánní radiofrekvenční ablací renálních tumorů, prováděné pod CT kontrolou pomocí StarBurst instrumentária se samoexpandibilními elektrodami.

**Metoda.** Prospektivně byla sledována skupina 44 pacientů, u nichž byla provedena perkutánní radiofrekvenční ablace renálních tumorů pod CT kontrolou. V této skupině pacientů s průměrným věkem  $73,24 \pm 7,78$  let bylo provedeno 65 RFA výkonů v analgo-sedaci a lokální anestezii pro renální solidní nádorové masy průměrné velikosti  $29,39 \pm 12,83$  mm. Všichni pacienti měli četné komorbidity limitující až kontraindikující operační řešení. V osmi případech se jednalo o nádor solitární ledviny. Po výkonu byli nemocní hospitalizováni na pooperačním oddělení KARIM (Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny) a standardním oddělení urologické kliniky, byla sledována délka jejich hospitalizace a eventuální časné komplikace. Následná dispenzarizace probíhala v příslušných časových odstupech s klinickým vyšetřením a laboratorní kontrolou renálních funkcí. Zobrazovací metody (CT s bolusem kontrastní látky intravenózně v 35 případech nebo magnetická rezonance s podáním kontrastní látky intravenózně u osmi pacientů) byly prováděny 1, 3–6, 12, 24 měsíců a poté s ročními

## SUMMARY

**Hoffmann P, Dvořák P, Navrátil P, Morávek P, Šafránek H, Cibereová P, Raupach J. Percutaneous radiofrequency ablation of the renal tumors. Five years experience with minimally invasive therapy**

**Aim.** To evaluate our mid term radiological, technical and interventional features and experience with computed tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation of the renal tumors using StarBurst instruments with selfexpandable electrodes.

**Method.** The group of 44 patients with mean age  $73,24 \pm 7,78$  years underwent during a period of 60 months CT-guided RFA treatments for enhancing renal masses, with a mean size  $29,39 \pm 12,83$  mm, using only conscious sedation and local anesthesia. All patients had multiple medical comorbidities that limited or completely contraindicated surgical treatment. In eight cases tumors involved solitary kidneys. Patients were hospitalized in anesthesiologic and then urologic department of University hospital, where possible early complications were monitored. Patients were followed with clinical status and renal function studies. Also contrast medium-enhanced imaging examinations (enhanced computed tomography in 35 patients and magnetic resonance in eight patients) were performed 1 month, 3 to 6, 12 and 24 months and then with a one year period after initial procedure. Successful ablation was defined as a lack of enhancement of the renal mass eventually with a scar-like retraction of surrounding renal parenchyma.

odstupy od úvodního výkonu. Za úspěšnou byla považována ablace s absencí opacifikace po podání bolusu kontrastní látky intravenózně s eventuální retrakcí okolní tkáně charakteru jizvy při kontrolních zobrazovacích vyšetřeních.

**Výsledky.** Za období 60 měsíců, od února 2006 do února 2011, bylo ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové provedeno 65 perkutánních radiofrekvenčních ablací 48 renálních tumorů pod CT kontrolou. U 33 tumorů (70 %) byla úspěšná již první ablace, v deseti případech (21 %) jsme provedli ještě druhou RFA proceduru (reRFA) a u čtyř největších nádorů (9 %) byla ke kompletní destrukci potřeba navíc třetí ablace. U nádorů menších než 27 mm byla vždy úspěšná již první procedura. Jeden pacient zemřel 2 měsíce po zákroku na chronické srdeční selhání při exacerbaci chronické obstrukční plicní nemoci a nebyla v jeho případě stanovena úspěšnost provedeného zákroku. U čtyř nemocných s diseminovaným plicním karcinomem a současně tumorem ledviny byla RFA provedena jako paliativní výkon. Všichni nemocní byli hospitalizováni 2 dny. Délka sledování se pohybovala od 2 do 60 měsíců. Zaznamenali jsme dvě komplikace výkonu – retroperitoneální hematomy, které spontánně vymizely do následných kontrolních vyšetření a nevyžadovaly intervenční léčbu.

**Závěr.** Perkutánní radiofrekvenční ablace prováděná pod CT kontrolou je alternativou chirurgického řešení menších renálních tumorů u polymorbidních nemocných a u pacientů s nádory solitární ledviny. Metoda je dobře tolerována v analgosedaci a lokální anestezii a vykazuje velmi dobré střednědobé výsledky v získání lokální kontroly nad nádorovým onemocněním.

**Klíčová slova:** perkutánní radiofrekvenční ablace, renální tumory, miniinvasivní terapie.

**Results.** During a 60-months period (from February 2006 to February 2011) 65 percutaneous CT-guided RFA treatments in 44 patients for 48 renal tumors were performed. In 33 tumors (70%) were single treatment successful, in 10 cases (21%) we used second procedure successfully and in 4 largest tumors (9%) also third RFA treatment for complete destruction of the neoplasm was necessary. One patient died two months after the procedure because of chronic congestive heart failure and pulmonary diseases and the success of the treatment stayed unknown. In four cases with parallel renal tumor and disseminated lung cancer was ablation performed as a palliative treatment. Patients stayed in hospital for 2 days. We revealed two complications – retroperitoneal hematomas, which resolved spontaneously and needed no interventional treatment. Length of the following-up was from 2 to 60 months.

**Conclusion.** CT-guided percutaneous radiofrequency ablation is a therapeutic alternative of surgical methods (nephrectomies or nephron-sparing surgical devices) especially with smaller renal tumors in patients with multiple medical comorbidities and tumors in solitary kidneys and shows satisfactory mid term results.

**Key words:** percutaneous radiofrequency ablation, renal tumors, minimally invasive therapy.

## ÚVOD

Incidence karcinomu ledviny (v anglickém jazyce a literatuře označovaném jako Renal cell carcinoma či RCC, v našich zemích se stále někdy používá termín Grawitzův tumor) a ostatních renálních malignit u dospělých má vzestupnou tendenci. V USA bylo na začátku minulého desetiletí ročně nově diagnostikováno okolo 30 000 až 35 000 nových případů, za rok 2007 bylo již diagnostikováno celkem 51 190 nových případů (1, 2). V roce 2009 to již bylo 57 760 nových nálezů (3). Značná část těchto nových záchytů je incidentálních,

v rámci pátrání po jiných chorobách, jako vedlejší nález stále častěji indikovaných zobrazovacích vyšetření.

Většina pacientů, jimž je tento nádor v dnešní době diagnostikován, má vyšší věk, nejčastěji je objeven mezi 50. a 70. rokem věku. Dvakrát až třikrát častěji jsou postiženi muži. S vyšším věkem také stoupá množství přidružených onemocnění, které často kontraindikují radikální chirurgický resekcí výkon. Jak jsme již zmínili, stále častěji se setkáváme s nálezy incidentálními. Velikost takto zachycených nádorů je ve sro-



nání s nádory klinicky se projevujícími signifikantně menší, což je výhodný předpoklad pro léčbu pomocí minimálně invazivních technik (4–6).

Perkutánní tkáňové destrukční metody procházejí v posledních letech značným rozvojem. Radiofrekvenční ablace (RFA), jako u nás jednoznačně nejrozšířenější tkáňová destrukční technika, prováděná pod kontrolou zobrazovacích metod, je ve světě na mnoha pracovištích již rutinně prováděnou léčebnou alternativou (4–6). V naší republice dosud není publikován žádný větší soubor takto ošetřených pacientů, a proto cílem této práce je seznámit odbornou veřejnost se střednědobými klinickými a intervenčně radiologickými aspekty této miniinvazivní techniky.

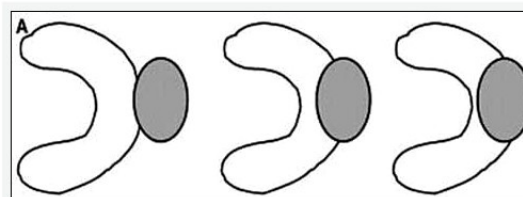
## MATERIÁL A METODA

Během 60 měsíců (únor 2006 až únor 2011) byla prospektivně sledována skupina 44 pacientů (32 mužů a 12 žen, průměrného věku  $73,24 \pm 7,78$  let), u nichž byla provedena perkutánní radiofrekvenční ablace renálních tumorů průměrné velikosti  $29,39 \pm 12,83$  mm. Tyto intervenční výkony byly prováděny pod CT kontrolou, od roku 2009 jsme v pěti případech použili pro navigaci CT skiaskopii. Byl kladen důraz na správné stanovení indikací, přípravu nemocného, technické aspekty provedení samotného výkonu, možné komplikace, prevenci jejich vzniku a sledování úspěšnosti výkonu. Doba sledování pacientů se pohybuje v rozmezí od 2 do 60 měsíců.

Mezi indikované se zařadily renální tumory u pacientů se solitární ledvinou (osm pacientů, tj. 18 %) a nádory pacientů s vícečetnými komorbiditami, které nemocné diskvalifikovaly z radikálního chirurgického zákroku (36 pacientů, tj. 82 %) pro výrazně rizikovou celkovou anestezii. Z hlediska uložení se v 28 případech jednalo o expanze exofytické a v 20 případech o expanze intraparenchymové. Nádory lokalizované v centrálním sinu ledviny jsou pro vysoké riziko komplikací kontraindikovány k tomuto zákroku (obr. 1).

Diagnóza byla stanovena u těchto nemocných na základě CT vyšetření břicha s podáním bolusu kontrastní látky intravenózně, v osmi případech na základě vyšetření magnetickou rezonancí s podáním kontrastní látky intravenózně. Za diagnostický byl na CT považován nález měkkotkáňové nehomogenní hypervaskularizované ložiskové expanze, v arteriální či nefrografické fázi při CT vyšetření s opacifikací o více než 20 Hounsfieldových jednotek (HU), v naprosté většině případů však byla tato patologická opacifikace výrazně vyšší, okolo 100 HU. Ve dvou případech nebyla diagnóza validně stanovitelná pomocí zobrazovacích metod a bylo přistoupeno k bioptické verifikaci, která potvrdila renální karcinom. Z hlediska stanovení diagnózy jsme užívali stejné parametry, které jsou dostatečné pro radikální chirurgické řešení.

Výkony byly prováděny pomocí StarBurst instrumentária (RITA Medical System, AngioDynamics, USA), použity byly instrumenty StarBurst SDE, StarBurst XL a StarBurst SemiFlex délky 10, 15 a 25 cm, s expandibilními elektrodami délky 3–7 cm. Tyto instrumenty byly v průběhu výkonu připojeny k radiofrekvenčnímu generátoru RITA 1500X (RITA Medical System, AngioDynamics, USA). Pozice RFA sondy byly kontrolovány a též k následnému sledování pacientů byl užít výpočetní tomograf Siemens Somatom Plus 4 a od roku 2009 Siemens Somatom Definition AS Plus (Siemens Medical Solutions, Germany),



▲ Obr. 1

Obr. 1. Schematické zobrazení lokalizace tumorů vhodných k perkutánní RFA

Fig. 1. Schematic view of tumor localization, which is suitable for percutaneous RFA

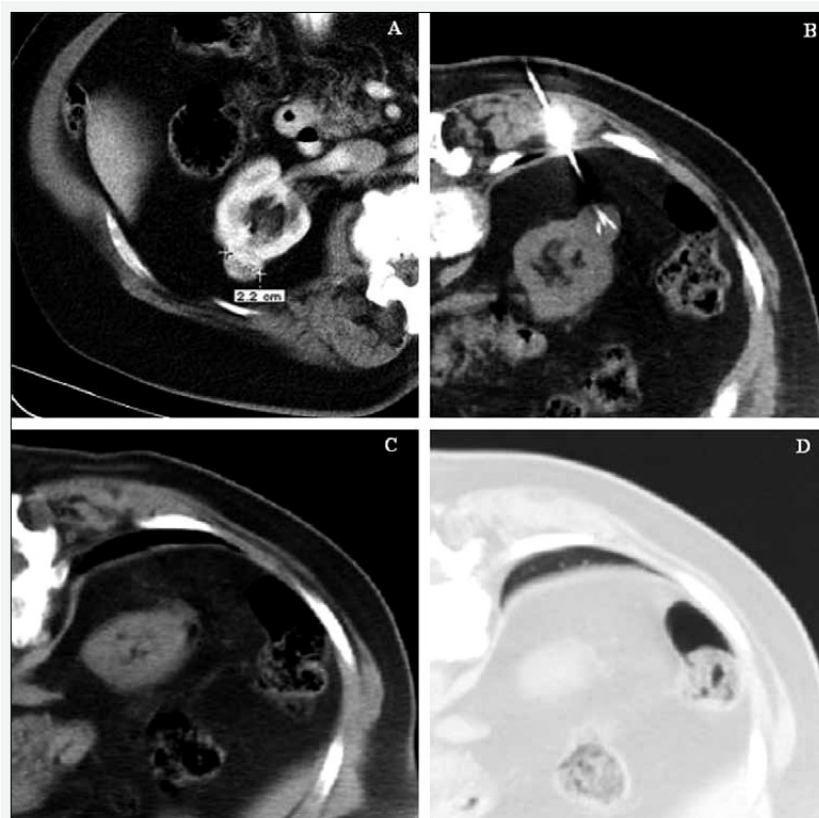
u kterého jsme v pěti případech použili k přesnému zavedení instrumentária CT skiaskopii. Doplnkově též byl k výkonu použit ultrasonografický přístroj Siemens Acuson X300.

Výkony byly prováděny v lokální anestezii 1% Mezokainem (Trimecainum, Zentiva, Česká republika) a v analgosedaci 1% Propofolem (Propofolum, Fresenius Kabi AB, Sweden). Před započetím procedury byly sledovány parametry krvácivosti a to hodnoty INR (nižší než 1,4) a APTT (nižší než 1,15). Pacient byl vždy pod trvalou kontrolou lékaře KARIM (Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny) naší nemocnice. Jím byly monitorovány vitální funkce jednotlivých pacientů. Po dokončení výkonu byla provedena pokaždé série kontrolních nativních CT řezů k vyloučení časných komplikací. Doba trvání celé procedury nepřekročila včetně všech nezbytných příprav 60 minut, přičemž na dobu analgosedace pacienta nepřipadlo nikdy více než 15 minut z celého časového rozsahu výkonu. Každý výkon byl zakončen tzv. track ablation, tedy radiofrekvenční ablací punkčního kanálu jehly, k zamezení eventuálního rozšíření nádorových buněk do retroperitonea či měkkých tkání. Pacient byl po výkonu sledován na pooperačním oddělení KARIM, poté na standardním lůžkovém oddělení urologické kliniky a následující den byl propuštěn do domácí péče.

## VÝSLEDKY

Během výše uvedeného období jsme na našem pracovišti ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové provedli 65 perkutánních radiofrekvenčních ablací pro 48 renálních tumorů u 44 pacientů pod kontrolou zobrazovacích metod.

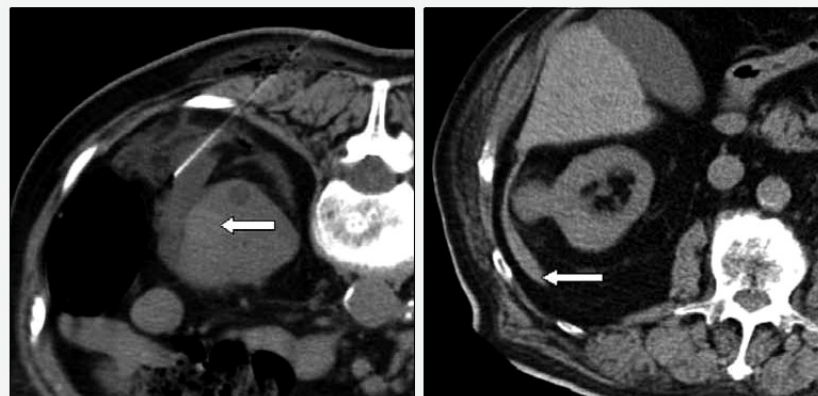
U 33 nádorů (70 %) byla ablace úspěšná již při prvním sezení, v deseti případech (21 %) jsme provedli ještě druhou RFA proceduru (reRFA) a u čtyř největších nádorů (9 %) byla zapotřebí navíc třetí ablace. U nádorů menších než 27 mm byla vždy úspěšná již první procedura (obr. 2). Jeden pacient zemřel ve věku 81 let necelé 2 měsíce po zákroku na chronické srdeční selhání při exacerbaci chronické obstrukční plicní nemoci, úspěšnost provedené procedury v jeho případě nebyla stanovena. U čtyř nemocných s diseminovaným plicním karcinomem a současným tumorem ledviny byla RFA úspěšně provedena, avšak tři tito nemocní již zemřeli. Příčinou úmrtí byly choroby přidružené diseminaci základního plicního onemocnění. V jednom případě byla též úspěšně provedena RFA metastázy RCC v paravertebrálním svalstvu. U jedné pacientky jsme pro zvýšení bezpečnosti výkonu provedli před vlastní ablací navíc ještě tzv. hydrodisekci, tedy instilaci 150 ml fyziologického roztoku pomocí Chiba jehly z důvodu arteficiálního zvětše-



◀ Obr. 2

**Obr. 2. Vlastní procedura RFA výkonu v CT obrazu.** Vlevo nahoře (A) je průkazný 22 mm hypervaskularizovaný exofyticky rostoucí tumor charakteru RCC. Vpravo nahoře (B) je jehla instrumentária s postupným roztažením elektrod zavedena do expanze. Na dolních skenech je postprocedurální kontrola s vyloučením krvácení (C) a pneumothoraxu (D).

**Fig. 2. The RFA procedure in CT scans.** In part A there is the 22mm hypervascularized exophytic tumor before the treatment. In part B there is the RF needle with slightly expanded electrodes inserted to the tumor. On the lower part there are the control scans with the hemorrhage exclusion (C) and pneumothorax exclusion (D).



▲ Obr. 3

▲ Obr. 4

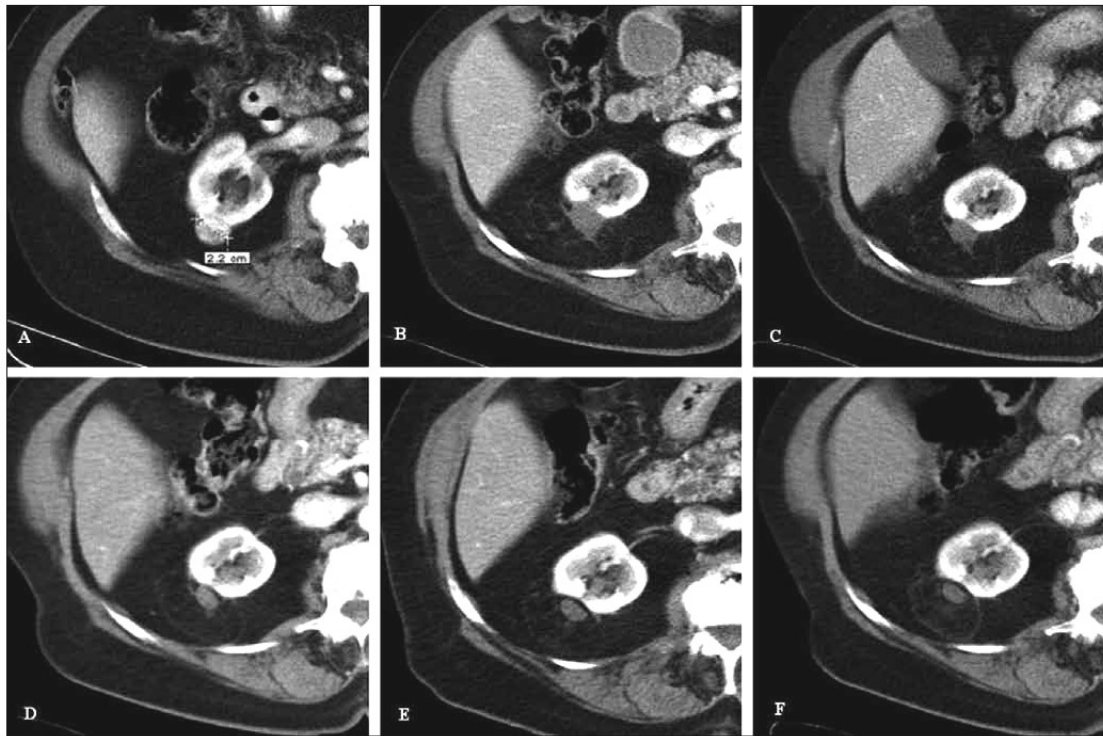
**Obr. 3. Hydrodisekce.** Instalace 150 ml fyziologického roztoku pomocí Chiba jehly do okolí ledviny s tumorózní expanzí (šipka) z důvodu zvýšení bezpečnosti výkonu při arteficiálním zvětšení prostoru v okolí nádoru a oddálení vedle procházejícího tračníku.

**Fig. 3. Hydrodissection.** The injection of 150 ml of saline via Chiba needle into peritumoral connective tissue (tumor with the arrow), because of decreasing the risk of large bowel injury within RFA treatment and artificial extension of the peritumoral space.

**Obr. 4. Retroperitoneální hematoma jako časná komplikace procedury.** Po provedeném RFA výkonu je na kontrolním nativním CT vyšetření patrný tenký plošný hematoma v okolí expanze (šipka)

**Fig. 4. Retroperitoneal hematoma as the early complication.** After the RFA procedure there is on the control nonenhanced CT scan the thin peritumoral hematoma in the surrounding part of retroperitoneum (arrow)





▲ Obr. 5

Obr. 5. Sledování stejného tumoru (jako na obrázku 2) po provedené RFA v jednotlivých časových odstupech na CT vyšetření s podáním kontrastní látky intravenózně. Vlevo nahoře (A) je původní hypervaskularizovaná expanze. Na dalších skenech je patrný kompletní výpadek opacifikace původně nádorové tkáně, značí úspěšnou ablací a také postupné ohraničování a retrakce parenchymu jizevnatého charakteru. Jedná se o vyšetření provedená v odstupech 1, 6, 12, 24 a 36 měsíců od data výkonu (B až F).

Fig. 5. The follow-up after RFA treatment of the same tumor as in Fig. 2. on contrast medium-enhanced CT in various intervals. In part A there is once again the 22 mm hypervascularized exophytic tumor before the treatment. On the other scans we can see the complete lack of enhancement of the tumor, which is the mark of successful ablation, demarcation and scar-like retraction of surrounded renal parenchyma. The examinations are performed in intervals 1, 6, 12, 24 and 36 months after the initial procedure (B to F).

ní prostoru v okolí expanze a oddálení v okolí procházejícího tračníku (obr. 3). V případě dvou největších tumorů byla RFA provedena v odstupe 24 hodin po předchozí selektivní arteriální embolizaci s použitím kombinace Histoakrylu (n-butyl-2-cyanoacrylatum, B. Braun Medical, Germany) a Lipiodolu (Oleum ethiodatum, Guerbet, France) v poměru 8 : 1. Všichni nemocní byli hospitalizováni 2 dny. V našem souboru pacientů jsme zaznamenali dvě časné komplikace výkonu – hematom v paravertebrálním svalstvu a retroperitoneální hematom (obr. 4). Tyto hematomy se však spontánně zhojily v průběhu následných pravidelných kontrol v rámci sledování. Nebyly pozorovány žádné pozdější komplikace (jako jsou abscesy, seromy v ráně či jiné ranné komplikace, urinom, striktury vývodných systémů ledvin či retroperitoneální rozsev).

Následná dispenzarizace probíhala ve spolupráci s urologem v příslušných časových odstupech s kontrolou klinického stavu, laboratorních hodnot renálních funkcí po RFA nádorů solitární ledviny (stanovovala se serová hladina kreatininu) a zobrazovacími metodami (CT s bolusem kontrastní látky intravenózně u 35 nemocných nebo v osmi případech magnetická rezonance s podáním kontrastní látky intravenózně), které byly prováděny v odstupe 1, 3–6, 12 měsíců a poté s roč-

ními odstupe od úvodního výkonu. Vyšetření pomocí CT bylo preferováno u pacientů, u kterých bylo možno podat jodovou kontrastní látku intravenózně, tedy s přiměřenými renálními funkcemi. Při elevaci laboratorních hodnot renálních funkcí (při zvýšení serové hladiny kreatininu nad 150  $\mu\text{mol/l}$ ) byli pacienti indikováni k magnetické rezonanci. Za úspěšnou byla považována ablace s absencí opacifikace po podání bolusu kontrastní látky intravenózně s eventuální retrakcí okolní tkáně charakteru jizvy (8) (obr. 5). Pokud byla na kontrolním vyšetření prokázána přítomnost reziduální nádorové tkáně, byl pacient indikován po dohodě s urologem k další RFA proceduře. U nádorů solitární ledviny došlo v odstupe 1–6 měsíců po provedeném výkonu ke zcela minimálnímu nárůstu hladiny serového kreatininu, nikdy však tento nárůst nepřekročil 15% původních preprocedurálních hodnot.

## DISKUSE

Standardní radikální metodou léčby karcinomu ledviny a ostatních renálních malignit je totální či parciální nefrektomie. V posledních letech se dostávají do popředí zájmu ty radikální



přístupy, které se snaží co nejvíce zachovávat pacientovy přirozené renální funkce. Kromě klasického otevřeného přístupu se bouřlivě rozvíjejí laparoskopické resekční techniky či modifikované techniky, např. rukou asistovaná laparoskopická resekce či parciální nefrektomie (hand-assisted partial nephrectomy). Radikální chirurgická léčba však u mnoha nemocných není ideálním postupem, především pro jejich přidružené komorbidity, kontraindikující celkovou anestezii a operační zákrok, u tumorů solitární ledviny a při některých vzácnějších případech (5, 6). Dochází k hledání alternativních technik, které by garantovaly zničení nádoru při zachování fyziologických funkcí (4–6). Mezi tyto tzv. tkáňové destrukční metody patří několik modalit jako radiofrekvenční ablace (RFA), kryodestrukce (kryoablace), mikrovlnná ablace, laserová ablace (Laser Induced Thermal Therapy, LITT) či fokusovaný ultrazvukový vysokointenzitní svazek (High Intensity Focused Ultrasound, HIFU). Nově bývá tato fokusace ultrasonografického svazku zahrnována pod pojem histotripse (9–12). Tyto metody využívají ke zničení tkáně vysokou či nízkou teplotu, proto je pro ně zaveden termín termoablace. Na odlišných principech jsou založeny další techniky, jako jsou transarteriální embolizace či chemoembolizace, které jsou určeny pro pokročilá stadia onemocnění jako paliativní léčba nebo bývají užívány v kombinaci s jinými technikami. V posledních dvou letech se nově začíná v literatuře objevovat také technika ireverzibilní elektroporace (IRE), využívající velmi krátké elektrické impulzy v řádech milisekund, které ireverzibilně poškozují cíleně buněčnou membránu (13, 14, 26). Tyto techniky však nenašly v praxi širší uplatnění. Jednoznačně nejrozšířenější a nejpoužívanější destrukční metodou je radiofrekvenční ablace (4–6).

Radiofrekvenční ablace využívá střídavého elektrického napětí mezi jednotlivými samoexpandibilními elektrodami zavedenými do patologického ložiska, kde vytváří termickou koagulační nekrózu. Instrumentárium ve formě jehly se samoexpandibilními elektrodami je zavedeno do nádorové expanze cíleně, nejlépe pod přímou kontrolou zobrazovací modalit, jednoznačně nejčastěji CT (výpočetní tomografie). Kontrola CT je nejužívanější dle odborné literatury po celém světě, stejně tak i na našem pracovišti. Mnohem méně častěji či doplňkově je využívána kontrola ultrasonografická nebo cílení magnetickou rezonancí, kde je však třeba používat speciální instrumentárium (15, 16).

Z hlediska stanovení diagnózy existují dva hlavní názorové směry. První skupina považuje za nezbytnou bioptickou verifikaci RCC (4, 5), druhá skupina považuje za dostačující zobrazovací vyšetření (6). Biopsie má určitá rizika vzniku krvácení z hypervaskularizované expanze, vysoká senzitivita pozitivního záchytu (97%) je udávána až při velikosti nad 40 mm a nese sebou riziko falešné negativity výsledku (27). V literatuře též zůstává dlouhodobě faktem, že cca 10–15% resekovaných expanzí má ve výsledku benigní povahu onkocytomu či angiomyolipomu (6). My jsme se přiklonili ke stejnému schématu, které je využíváno a postačuje chirurgům k radikálnímu resekčnímu zákroku a stanovujeme diagnózu pomocí zobrazovacích technik.

Z hlediska lokalizace nejsou vhodné k radiofrekvenční ablací nádory uložené v renálním hilu či prominující do centrálního sinu, především pro vysoké riziko vzniku krvácení či poranění vývodného systému. Vhodné jsou tedy tumory extrarenálně se vyklenující či intraparenchymové (viz obr. 1). Pokud je nádorové ložisko v blízkosti jiné abdominální struk-

tury (játra, duodenum či jiná část gastrointestinálního traktu, slezina či nervové svazky) a hrozí-li její poškození, můžeme tuto strukturu separovat instalací vhodného média do preformovaného prostoru (14). Lze použít fyziologický roztok, 5% roztok dextransů (užívá-li se tekutina, je zaveden termín hydrodisekce), nebo jsou publikovány práce s použitím CO<sub>2</sub> (oxidem uhličitým) či umístěním balonkového katétru (17–19).

Úspěšnost RFA procedury je téměř výlučně závislá na velikosti nádorového ložiska. Prakticky všechny dosažitelné literární zdroje udávají až 100% úspěšnost výkonu u expanzí menších než 30–37 mm v největším rozměru (4–6). Jedná se tedy o nádory T1a dle TNM klasifikace. Přítomnost reziduální tumorózní tkáně v rámci sledování pacientů u expanzí větších než zmíněné velikosti je udávána již naopak velmi často a naše zkušenosti jsou podobné (22). Jedná se však téměř vždy o drobná rezidua tkáně, která si vyžadují další sezení, při kterém intervenční radiolog poměrně snadno provede již kompletní ablací. Nádory větší než 50 mm nebývají k RFA indikovány. Pokud je přece jen k miniinvazivnímu řešení přistoupeno, bývá prováděn kombinovaný RFA výkon, kterému předchází selektivní arteriální (chemo)embolizace (4, 5). Ostatní nádorové charakteristiky jako histologická povaha, míra vaskularizace expanze nebo současně chronické onemocnění ledvin nemá na úspěšnost procedury signifikantní vliv (4, 5).

Jasnou výhodou radiofrekvenční ablace je nízká incidence komplikací. Pokud se tato vyvine v úvodních 24 hodinách po výkonu, jde o časnou komplikaci. Sem patří na prvním místě krvácení. Hemoragie může být retroperitoneální, intraparenchymová, subkapsulární nebo do vývodného systému, která má pak za následek hematurii. Častěji k hemoragiím dochází při RFA centrálněji uložených expanzí. Dalšími a méně častými časnými komplikacemi jsou ranné defekty včetně popálenin kožního povrchu a podkoží, urinomy a přechodné bolesti v průběhu lumbálních nervových plexů. Jejich výskyt se pohybuje dle různých zdrojů v rozmezí 7–17% (4–6). V naprosté většině případů postačí krátkodobá symptomatická léčba.

Pokud jsou komplikace objeveny v průběhu následných klinických, laboratorních či zobrazovacích kontrol, jde o komplikace pozdní. Sem patří především inkompletní ablace, která je při zobrazovacích vyšetřeních definována jako perzistence patologicky se opacifikující tkáně v místě původní expanze. V návaznosti na průkaz přítomnosti reziduální nádorové tkáně se plánuje další RFA procedura. Jinou pozdní komplikací je objevení se nových metastatických ložisek. Jak již bylo uvedeno výše, pravděpodobnost neúplné nekrotizace nádoru stoupá s velikostí primárního tumoru. Pozdní ranné či hemoragické komplikace jsou vzácné. U pacientů po RFA expanze solitární ledviny lze očekávat alteraci renálních funkcí, vyjádřenou laboratorními hodnotami (též se jedná o sérové hladiny urey a kreatininu), o 13–16% původních hodnot, což je prakticky totožné ve srovnání s parciální nefrektomií (23, 24).

Otázka sledování pacientů po radiofrekvenční ablací zůstává stále otevřená, většina autorů však používá stejné sledovací schéma jako my, tedy kontrolní zobrazovací vyšetření s podáním kontrastní látky intravenózně (CT nebo MR, volba modalit je závislá na aktuálních renálních funkcích nemocného) v odstupu 1, 3–6 a 12 měsíců od první procedury. Další odstup vyšetření je dle různých zdrojů 6 nebo až 12 měsíců. Autoři některých prací užívají ke sledování úspěšnosti kontrastní ultrasonografie, mezi jejíž výhody patří především absence radiační zátěže pacienta, kontrastní látka není nef-

rotoxická a kontrola může tedy být prováděna velmi snadno a bez významnějších limitací. Mezi hlavní nevýhody patří limitovaná interpretovatelnost, opakovatelnost či reprodukovatelnost výsledků. Těž možnosti standardizace vyšetření či uchovávání obrazových dat jsou omezené a v neposlední řadě je nevýhodou vyšší cena (25).

## ZÁVĚR

Perkutánní radiofrekvenční ablace renálních tumorů je stále se rozvíjející intervenční radiologická metoda, tvořící alternativu

radikálním chirurgickým přístupům u pacientů s mnohočetnými komorbiditami, které je diskvalifikují z elektivního operačního zákroku a u nádorů solitární ledviny. Metoda je pacienty velmi dobře tolerována, je prováděna pouze v analgosedaci a lokální anestezii. Není zatížena vysokým počtem komplikací, lze ji poměrně snadno opakovat opět za krátkodobé hospitalizace a při úspěšném zvládnutí zachovává nemocným stávající kvalitu života, která by při radikálním výkonu a zařazení do dialyzačního programu byla jistě významně snížena. Ve střednědobém časovém horizontu vykazuje RFA výborné výsledky při získávání lokální kontroly nad nádory do 30 mm, nádory větší vyžadují opakování procedury, dosažení lokální kontroly je potom však též uspokojivé.

## LITERATURA

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43–66.
- Ng ChS, Wood ChG, Silverman PM, Tannir NM, et al. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis, Staging, and Surveillance. *Am J Roentgenol* 2008; 191: 1220–1232.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. Jul-Aug 2009; 59(4): 225–249.
- Gervais DA, MacGovern FJ, Arellano RS, McDougall WS, Mueller PR. Radiofrequency Ablation of Renal Cell Carcinoma: Part 1, Indications, Results, and Role in Patient Management over a 6-Year Period and Ablation of 100 Tumors. *Am J Roentgenol* July 2005; 185: 64–71.
- Gervais DA, Arellano RS, MacGovern FJ, McDougall WS, Mueller PR. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 2, Lessons learned with ablation of 100 tumors. *Am J Roentgenol* 2005; 185(1): 72–80.
- Breen DJ, Rutherford EE, Stedman B, Roy-Choudhury SH, et al. Management of Renal Tumors by Image-Guided Radiofrequency Ablation: Experience in 105 Tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 936–942.
- Arellano RS, Garcia RG, Gervais DA, Mueller PR. Percutaneous CT-Guided Radiofrequency Ablation of Renal Cell Carcinoma: Efficacy of Organ Displacement by Injection of 5% Dextrose in Water Into the Retroperitoneum. *Am J Roentgenol* 2009; 193: 1686–1690.
- Davenport MS, Caoili EM, Cohan RH, Ellis JH, et al. MRI and CT Characteristics of Successfully Ablated Renal Masses: Imaging Surveillance After Radiofrequency Ablation. *Am J Roentgenol* 2009; 192: 1571–1578.
- Atwell TD, Farrell MA, Leibovich BC, Callstrom MR, et al. Percutaneous renal cryoablation: experience treating 115 tumors. *J Urol* 2008; 179(6): 2136–2140.
- Dubinsky TJ, Cuevas C, Dighe MK, Kolokythas O, Hwang JH. High-Intensity Focused Ultrasound: Current Potential and Oncologic Applications. *Am J Roentgenol* 2008; 190: 191–199.
- Styn NR, Wheat JC, Hall TL, Roberts WW. Histotripsy of VX-2 tumor implanted in a renal rabbit model. *J Endourol* 2010; 24(7): 1145–1150.
- Carrafiello G, Mangini M, Fontana F, Recaldini C, et al. Single-antenna microwave ablation under contrast-enhanced ultrasound guidance for treatment of small renal cell carcinoma: preliminary experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33(2): 367–374.
- Rubinsky B, Onik G, Mikus P. Irreversible electroporation: A new ablation modality -clinical implications. *Technology in cancer research & treatment* 2007; 6(1): 37–48.
- Duffey BG, Anderson JK. Current and future technology for minimally invasive ablation of renal cell carcinoma. *Indian J Urol* 2010; 26: 410–417.
- Fotiadis NI, Sabharwal T, Gangi A, Adam A. Combined MRI and Fluoroscopic Guided Radiofrequency Ablation of a Renal Tumor. *Cardiovasc and Intervent Radiol* 2009; 32: 184–187.
- del Cura JL, Zabala R, Iriarte JL, Unda M. Treatment of renal tumors by percutaneous ultrasound-guided radiofrequency ablation using a multitined electrode: effectiveness and complications. *Eur Urol* 2010; 57(3): 459–465.
- Ginat DT, Saad WE. Bowel displacement and protection techniques during percutaneous renal tumor thermal ablation. *Tech Vasc Interv Radiol* 2010; 13(2): 66–74.
- Ginat DT, Saad WE, Davies M, Walman D, et al. Bowel displacement for CT-guided tumor radiofrequency ablation: techniques and anatomic considerations. *J Endourol* 2009; 23: 1259–1264.
- Buy X, Tok Ch-H, Szwarc D, Bierry G, et al. Thermal Protection During Percutaneous Thermal Ablation Procedures: Interest of Carbon Dioxide Dissection and Temperature Monitoring. *Cardiovasc and Intervent Radiol* 2009; 32: 529–534.
- McDougal WS, Gervais DA, McGovern FJ, Mueller PR. Long-term follow up of the patients with renal cell carcinoma treated with radiofrequency ablation with curative intent. *J Urol* 2005; 174(1): 9.
- Levinson AW, Su LM, Agarwal D, Stroka M, et al. Long-term oncological and overall outcomes of percutaneous radiofrequency ablation in high risk surgical patients with a solitary small renal mass. *J Urol* 2008; 180(2): 499–504.
- Morávek P, Morávek P, Dvořák P, Hoffmann P. Perkutánní radiofrekvenční ablace (RFA) v léčbě nádorů ledvin – vlastní zkušenosti. *Ces Urol* 2010; 14(2): 104–109.
- Hoffmann RT, Jakobs TF, Trumm C, Helmlinger T, et al. RFA of renal cell carcinoma in a solitary kidney. *Abdom Imaging* 2008; 33(2): 230–236.
- Syvanthong Ch, Wile GE, Zagoria RJ. Effect of Radiofrequency Ablation of Renal Tumors on Renal Function in Patients with a Solitary Kidney. *Am J Roentgenol* 2007; 188: 1619–1621.
- Meloni ME, Bertolotto M, Alberzoni Ch, Lazzaroni S. Follow-Up After Percutaneous Radiofrequency Ablation of Renal Cell Carcinoma: Contrast-Enhanced Sonography Versus Contrast-Enhanced CT or MRI. *Am J Roentgenol* 2008; 191: 1233–1238.
- Pech M, Janitzky A, Wendler JJ, Strang Ch, et al. Irreversible Electroporation of Renal Cell Carcinoma: A First-in-Man Phase I Clinical Study. *Cardiovasc and Intervent Radio* 2011; 34(1): 132–138.
- Uppot RN, Harisinghani MG, Gervais DA. Imaging-Guided Percutaneous Renal Biopsy: Rationale and Approach. *Am J Roentgenol* 2010; 194: 1443–1449.