



Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ
— EDUKACJA

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

2021, tom 7, numer 4



Piotr J. Wysocki, Piotr Chłosta, Robert Chrzan, Anna Czech, Katarzyna Gronostaj, Kamil Konopka, Maciej Krzakowski, Jakub Kucharz, Krzysztof Małecki, Mikołaj Przydacz, Piotr Tomczak, Paweł Wiechno, Jakub Żolnierek
Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym — aktualizacja

Polish Society of Clinical Oncology and Polish Urological Association Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Renal Cell Cancer — update

Krzysztof Czerwiński, Małgorzata Chmielewska

Alternatywne metody leczenia przeciwnowotworowego — nadzieja czy zagrożenie? (badanie jakościowe)

Alternative therapies in cancer treatment — hope or threat? (qualitative research)

Piotr J. Wysocki

Postęp w zakresie leczenia systemowego raka jelita grubego

Recent progress in the systemic treatment of colorectal cancer

Piotr Potemski

Systemowe leczenie chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego

Systemic treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma

Biła Eslami, Sadaf Alipour, Mastoureh Mohammadipour, Ramesh Omranipour

Pierwotny chłoniak piersi u mężczyzn — przegląd systematyczny

Primary breast lymphoma (PBL) in men — a systematic review

Yavor Kornovski, Yonka Ivanova, Stoyan Kostov, Stanislav Slavchev, Angel Yordanov

Zasady postępowania w przypadku chorób nowotworowych u kobiet w ciąży

Pregnancy and malignant diseases — principles of management

Agnieszka Boboła, Anita Gorzelak-Magiera, Katarzyna Steinhof-Radwańska,

Andrzej Lorek, Michał Kliber, Iwona Gisterek

Genetycznie obciążony transseksualny mężczyzna w trakcie korekty płci z dwoma pierwotnymi nowotworami — opis przypadku

Genetically burdened transgender man during gender reassignment process with two primary neoplasms: a case report

ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Redaktor Naczelny

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

Zastępcy Redaktora Naczelnego

prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki
dr hab. med. n. Tomasz Kubiakowski, prof. CMKP
prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki

Rada Naukowa

dr Edita Baltruskeviciene (Vilnius, Lithuania)
prof. Tomasz M. Beer (Portland, USA)
prof. Bartosz Chmielowski (Los Angeles, USA)
dr hab. n. med. Anna M. Czarnecka
dr n. med. Rafał Czyżykowski
dr hab. n. med. Joanna Didkowska
prof. dr hab. n. med. Renata Duchnowska
dr Rick Haas (Leiden, The Netherlands)
dr n. med. Beata Jagielska
dr n. med. Jerzy Jarosz
prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem
prof. dr hab. n. med. Arkadiusz Jeziorski
dr hab. n. med. Ewa Kalinka
prof. dr hab. n. med. Radziszaw Kordek

lek. Łukasz Kwinta
dr hab. n. med. Maria Litwiniuk
dr n. med. Aleksandra Łacko
prof. Ruggero De Maria (Rome, Italy)
dr Mario Mandala (Bergamo, Italy)
dr hab. n. med. Radosław Mądry
dr n. med. Janusz Meder
dr hab. n. med. Sergiusz Nawrocki
prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Olszewski
dr n. med. Adam Płużański
prof. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak
dr hab. n. med. Barbara Radecka
prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak
prof. dr hab. n. med. Kazimierz Roszkowski
prof. dr hab. n. med. Ewa Sierko
dr Silvia Stacchiotti (Milan, Italy)
dr Ryszard Szydło (London, UK)
prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki
prof. dr hab. n. med. Jan Walewski
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Warzocha
prof. dr hab. n. med. Marek Wojtukiewicz
dr Agnieszka Wozniak (Leuven, Belgium)
prof. Christoph Zielinski (Vienna, Austria)

Redaktor Prowadzący

Aleksandra Cielecka

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja (ISSN 2450-1646, e-ISSN 2450-6567) jest czasopismem wydawanym 6 razy w roku przez:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk
Tel.: (58) 320 94 94, faks: (58) 320 94 60
e-mail: redakcja@viamedica.pl,
<http://www.viamedica.pl>, wap.viamedica.pl



20-0826.004.001

Adres Redakcji

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
Tel.: (22) 546 21 69
e-mail: sekretariat4@pib-nio.pl

Prenumerata

Cena prenumeraty elektronicznej wynosi 75 zł dla odbiorców indywidualnych, natomiast dla instytucji wynosi 150 zł.

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Bank BGŻ BNP Paribas SA
24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Zamówienia drogą elektroniczną: www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Reklamy: należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica; dsk@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/about/legalNote

Zasady edycji i informacje dla autorów: wszelkie informacje dotyczące zakresu tematycznego pisma, zasad deponowania prac, przebiegu procesu recenzji i publikacji tekstów zamieszczono na stronie internetowej https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu



ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

2021, tom 7, nr 4

WYTYCZNE POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNEGO

Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym — aktualizacja

Polish Society of Clinical Oncology and Polish Urological Association Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Renal Cell Cancer — update

Piotr J. Wysocki, Piotr Chłosta, Robert Chrzan, Anna Czech, Katarzyna Gronostaj, Kamil Konopka, Maciej Krzakowski, Jakub Kucharz, Krzysztof Małeckki, Mikołaj Przydacz, Piotr Tomczak, Paweł Wiechno, Jakub Żolnierek 201

PRACA ORYGINALNA

Alternatywne metody leczenia przeciwnowotworowego — nadzieja czy zagrożenie? (badanie jakościowe)

Alternative therapies in cancer treatment — hope or threat? (qualitative research)

Krzysztof Czerwiński, Małgorzata Chmielewska 233

PRACE PRZEGLĄDOWE

Postęp w zakresie leczenia systemowego raka jelita grubego

Recent progress in the systemic treatment of colorectal cancer

Piotr J. Wysocki 238

Systemowe leczenie chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego

Systemic treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma

Piotr Potemski 245

Pierwotny chłoniak piersi u mężczyzn — przegląd systematyczny

Primary breast lymphoma (PBL) in men — a systematic review

Bitá Eslami, Sadaf Alipour, Mastoureh Mohammadipour, Ramesh Omranipour 250

Zasady postępowania w przypadku chorób nowotworowych u kobiet w ciąży

Pregnancy and malignant diseases — principles of management

Yavor Kornovski, Yonka Ivanova, Stoyan Kostov, Stanislav Slavchev, Angel Yordanov 259

OPIS PRZYPADKU

Genetycznie obciążony transseksualny mężczyzna w trakcie korekty płci z dwoma pierwotnymi nowotworami — opis przypadku

Genetically burdened transgender man during gender reassignment process with two primary neoplasms: a case report

Agnieszka Bobola, Anita Gorzelak-Magiera, Katarzyna Steinhof-Radwańska, Andrzej Lorek, Michał Kliber, Iwona Gisterek 266

Nagroda imienia Profesora Krzysztofa Krzemienieckiego za najlepszy opis przypadku

Regulamin konkursu

Niniejszy regulamin określa zasady i tryb przeprowadzania VI Edycji Konkursu im. Prof. Krzysztofa Krzemienieckiego na najciekawszą pracę kazuistyczną (opis przypadku) opublikowaną w czasopiśmie „Oncology in Clinical Practice” (OCP).

1. Celem konkursu jest zachęcenie lekarzy klinicystów do publikowania opisów przypadków, z którymi spotkali się w trakcie swojej praktyki.
2. Do konkursu zostaną zakwalifikowane prace, które zostały zdeponowane między 1 czerwca 2021 a 31 maja 2022 roku.
3. Prace powinny zostać przygotowane zgodnie z wytycznymi czasopisma oraz zdeponowane poprzez system obsługi manuskryptów znajdujący się na stronie czasopisma: https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice.
4. Wszystkie zdeponowane manuskrypty przejdą proces recenzji, a autorzy zostaną powiadomieni o ich akceptacji do publikacji w OCP. Zaakceptowane manuskrypty zostaną ocenione przez komisję konkursową pod względem ich znaczenia praktycznego, oryginalności, zastosowania oraz rozwiązania zaistniałego problemu.
5. Pierwszy autor zwycięskiej pracy otrzyma nagrodę pieniężną w wysokości 1000 EURO (brutto).
6. Wyniki konkursu zostaną ogłoszone podczas XXV Kongresu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz na stronie internetowej czasopisma.
7. Zwycięzca zostanie poinformowany drogą elektroniczną.
8. Komisja konkursowa może wykluczyć z konkursu manuskrypty w przypadku wykrycia konfliktu interesów lub poprosi autorów o stosowne wyjaśnienia.
9. Sponsor nie będzie brał udziału w ocenie i wyborze zwycięskiej pracy.
10. Wypłata kwoty nagrody będzie realizowana poprzez zawarcie z twórcą umowy przeniesienia majątkowych praw autorskich do dzieła.
11. Niniejszy regulamin jest jedynym i wyłącznym dokumentem określającym zasady i warunki prowadzenia konkursu. We wszystkich sprawach nieuregulowanych regulaminem decyzje podejmuje organizator konkursu.

Organizator konkursu:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k. z siedzibą w Gdańsku (80-180), przy ulicy Świętokrzyskiej 73, wpisana do rejestru przedsiębiorców prowadzonego przez Sąd Rejonowy Gdańsk-Północ, VII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego pod numerem 0000266430, REGON 192972553 oraz NIP 583-28-39-187.

Patronat  NOVARTIS

Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym — aktualizacja

Polish Society of Clinical Oncology and Polish Urological Association Guidelines
for the Diagnosis and Treatment of Renal Cell Cancer — update

**Piotr J. Wysocki¹, Piotr Chłosta², Robert Chrzan³, Anna Czech⁴, Katarzyna Gronostaj²,
Kamil Konopka¹, Maciej Krzakowski⁵, Jakub Kucharz⁶, Krzysztof Małecki⁷, Mikołaj Przydacz²,
Piotr Tomczak⁸, Paweł Wiechno⁶, Jakub Żołnierek⁶**

¹Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie

²Katedra i Klinika Urologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie

³Zakład Diagnostyki Obrazowej — Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

⁴Oddział Kliniczny Urologii i Urologii Onkologicznej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

⁵Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁶Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁷Zakład Radioterapii Dzieci i Dorosłych, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie

⁸Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Słowa kluczowe: rak nerkowokomórkowy, nefrektomia, leczenie celowane, inhibitory kinaz tyrozynowych, immunoterapia, terapia antyangiogenna, rak nerki, diagnostyka, leczenie

Key words: renal cell cancer, RCC, nephrectomy, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors, anti-angiogenic therapy, diagnostics

Spis treści

1. Wytyczne postępowania uwzględniające dowody naukowe	202
1.1. Wprowadzenie	202
1.2. Zasady tworzenia wytycznych postępowania	202
1.3. Poziomy jakości dowodów naukowych i kategorie rekomendacji	202
2. Epidemiologia	203
3. Etiopatogeneza	203
4. Patomorfologia	204
5. Diagnostyka	205
5.1. Diagnostyka obrazowa.....	205
5.1.1. Tomografia komputerowa	205
5.1.2. Rezonans magnetyczny	206
5.1.3. Ultrasonografia.....	207
5.1.4. Radiografia	207
5.1.5. Scyntygrafia kości	207
5.1.6. Badanie PET-TK.....	207
6. Ocena stopnia zaawansowania i czynniki prognostyczne	207
6.1. Podtyp histologiczny	208
6.2. Markery molekularne	209
6.3. Czynniki kliniczne	209
6.4. Czynniki prognostyczne w uogólnionym raku nerkowokomórkowym	209
7. Leczenie	209
7.1. Postępowanie w przypadku zlokalizowanego RCC	209
7.1.1. Aktywny nadzór	209
7.1.2. Metody ablacyjne.....	210
7.1.3. Nefrektomia	211
7.2. Leczenie RCC z czopem nowotworowym.....	212

7.3. Leczenie nieoperacyjnego/uogólnionego RCC	214
7.3.1. Wybór optymalnej strategii postępowania	214
7.3.2. Cytoredukcyjna nefrektomia	214
7.3.3. Metastazektomia	217
7.3.4. Uzupełniające leczenie systemowe	217
7.3.5. Leczenie pierwszej linii chorych na jasnokomórkowego RCC.....	218
7.3.6. Leczenie drugiej linii chorych na jasnokomórkowego RCC	221
7.3.7. Leczenie trzeciej linii chorych na jasnokomórkowego RCC.....	222
7.3.8. Leczenie chorych na niejasnokomórkowego zaawansowanego RCC	223
7.3.9. Leki antyosteolityczne.....	224
7.4. Radioterapia	224
7.4.1. Radioterapia przedoperacyjna	224
7.4.2. Radioterapia śródoperacyjna	224
7.4.3. Radioterapia pooperacyjna	224
7.4.4. Radioterapia samodzielna	225
7.4.5. Radioterapia w chorobie oligometastatycznej.....	225
7.4.6. Radioterapia paliatywna	225
8. Obserwacja po zakończonym leczeniu	225
Piśmiennictwo	227

1. Wytyczne postępowania uwzględniające dowody naukowe

1.1. Wprowadzenie

W przypadku wszystkich chorób rozpoznawanie i leczenie powinno się prowadzić z uwzględnieniem wytycznych postępowania, które są oparte na wiarygodnych dowodach naukowych [1]. Najważniejszym źródłem dowodów naukowych są wyniki prospektywnych badań klinicznych. Postępowanie zgodne z wytycznymi jest bardziej skuteczne i bezpieczne dla chorych, pozwala porównywać wyniki uzyskiwane w różnych ośrodkach i oceniać jakość działań diagnostyczno-terapeutycznych, jest także istotne pod względem dydaktycznym.

1.2. Zasady tworzenia wytycznych postępowania

Najważniejszym elementem podczas tworzenia wytycznych postępowania jest wykorzystanie wyników prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań. Ocena wyników badań powinna być kompleksowa i brać pod uwagę szereg priorytetowych warunków. Największą wartość mają wyniki badań III fazy przeprowadzonych z uwzględnieniem podobnych założeń lub ich metaanaliz. W uzasadnionych epidemiologicznie sytuacjach (nowotwory o niewielkiej częstości występowania) wartościowe mogą być wyniki badań prospektywnych bez randomizacji lub — w ostateczności — obserwacje pochodzące z retrospektywnych doświadczeń porównawczych i opisów przypadków klinicznych.

Analizowane badania prospektywne powinny wykorzystywać właściwe metody w grupach kontrolnych, wskazane jest również przyjęcie wartościowych klinicznie głównych celów badań. Analizy podgrup powinny być wstępnie planowane (analizy retrospek-

tywne mają mniejszą wartość). Istotne znaczenie ma stosowanie prawidłowych założeń analiz statystycznych. Należy w równym stopniu oceniać skuteczność ocenianego postępowania oraz jego bezpieczeństwo (w tym częstość i nasilenie działań niepożądanych oraz proporcję przypadków nieukończenia zaplanowanego leczenia z powodu toksyczności). Z oceną bezpieczeństwa wiąże się konieczność określenia wpływu ocenianej metody na jakość życia chorych, co odgrywa szczególną rolę w przypadku postępowania paliatywnego.

Przykładem kompleksowej oceny jest klasyfikacja wartości nowych metod leczenia systemowego *European Society of Medical Oncology — Magnitude of Clinical Benefit Scale* (ESMO-MCBS) [2]. Klasyfikacja ESMO-MCBS uzależnia wielkość korzyści klinicznych od określenia wpływu terapii na wskaźniki przeżycia, odsetki obiektywnych odpowiedzi, częstość działań niepożądanych i jakość życia chorych oraz odnosi te parametry do wyników uzyskiwanych za pomocą leczenia standardowego. Istotne jest oddzielne klasyfikowanie metod stosowanych w leczeniu radykalnym i paliatywnym. Ocena wymienionych parametrów pozwala określić stopień korzyści i stanowi podstawę podejmowania decyzji refundacyjnych. Algorytm oceny wartości leków przeciwnowotworowych został również opracowany przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) i Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO) [3].

1.3. Poziomy jakości dowodów naukowych i kategorie rekomendacji

Międzynarodowe towarzystwa naukowe (np. *American Society of Clinical Oncology — ASCO* lub *National Comprehensive Cancer Network — NCCN* w Stanach Zjednoczonych) oraz instytucje oceniające nowe techno-

Tabela 1. Poziomy jakości dowodów naukowych i kategorie rekomendacji według Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

Poziomy jakości dowodów naukowych	Kategorie rekomendacji
I — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją	A — wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej
II — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych	B — wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej
III — dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych	C — wskazania określane indywidualnie
IV — dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów	

logie medyczne (np. *National Institute for Health and Care Excellence* — NICE w Wielkiej Brytanii) stosują różne metody klasyfikowania jakości dowodów naukowych oraz ustalania kategorii rekomendacji stanowiących podstawę tworzenia wytycznych, które odnoszą się do większości chorych. Wszystkie klasyfikacje wskazują jednak, że podczas ustalania wytycznych istotne jest zachowanie świadomości występowania sytuacji wymagających indywidualnego podejścia z uwzględnieniem wszystkich uwarunkowań medycznych oraz społeczno-ekonomicznych. Przykładem indywidualizacji w procesach tworzenia wytycznych jest ustalanie zasad postępowania u chorych w zaawansowanym wieku lub u osób ze współistniejącymi — innymi niż nowotwory — poważnymi chorobami.

Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego PTOK zakładają 4 poziomy jakości dowodów naukowych (I, II, III i IV) oraz 3 kategorie rekomendacji dla praktyki klinicznej (A, B i C). Wymienione poziomy jakości dowodów i kategorie rekomendacji — przedstawione szczegółowo w tabeli 1 — są wykorzystywane w opracowaniach PTOK poświęconych poszczególnym nowotworom oraz metodom postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Uwarunkowania epidemiologiczne oraz ewolucja możliwości rozpoznawania i leczenia choroby w onkologii uzasadniają wykorzystywanie wiarygodnych dowodów naukowych, które stanowią podstawę opracowywania wytycznych. Wytyczne tworzą podstawę dla zwiększania dostępności postępowania racjonalnego pod względem medycznym i ekonomicznym.

2. Epidemiologia

Rak nerki stanowi 5% nowotworów złośliwych u mężczyzn i 3% u kobiet, przy czym do tej statystyki zalicza się nowotwory wywodzące się z kory nerki i część nowotworów pochodzących z nabłonka dróg moczowych. Klasyczny rak nerkowokomórkowy (RCC, *renal-cell cancer*), wywodzący się z kory nerki, stanowi 80% przypadków raka nerki. Największą częstość zachorowań na RCC odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Ogółem w ciągu 2 ostatnich dekad

zaobserwowano rocznie 2-procentowy wzrost częstości występowania RCC zarówno na świecie, jak i w Europie. Wśród chorych dominują mężczyźni (1,5 : 1), a szczyt zachorowań odnotowuje się między 60. a 70. rokiem życia. W ostatnich latach — według Krajowego Rejestru Nowotworów — w Polsce stwierdza się około 5000 zachorowań na RCC rocznie (mężczyźni — około 3000, kobiety — około 2000 przypadków), a z powodu raka nerki umiera każdego roku około 2500 chorych (odpowiednio: 1500 i 1000 osób).

3. Etiopatogeneza

Rak nerki występuje najczęściej sporadycznie, a uwarunkowania rodzinne związane są jedynie z 2–3% przypadków zachorowań. Nie określono dokładnej etiologii sporadycznego RCC, jednak z częstszym występowaniem RCC wiążą się nikotynizm, otyłość i nadciśnienie tętnicze. Z kolei spożywanie kawy zawierającej kofeinę zmniejsza ryzyko zachorowania na ten nowotwór, a picie kawy bezkofeinowej zwiększa ryzyko zachorowania na raka jasnokomórkowego [4]. Rak nerkowokomórkowy występuje również częściej u chorych z przewlekłą chorobą nerek, u chorych dializowanych, poddanych transplantacji nerki czy chorych z zespołem stwardnienia guzowatego.

Czynnikami genetycznymi wiążącymi się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na RCC są przede wszystkim mutacje inaktywujące w obrębie genu *VHL*, warunkujące rozwój jasnokomórkowego raka nerki. Dziedziczna autosomalnie dominująca choroba von Hippel–Lindau, w której występują germinalne mutacje *VHL*, wiąże się z występowaniem raka nerki, naczynek zarodkowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN), nowotworów rdzenia nadnerczy oraz naczynek siatkówki. Z kolei mutacje genu *BHD* mają związek z występowaniem raka chromofobowego i gruczolaka kwasochłonnego (onkocytoza), a *MET* oraz *FH* — raków brodawkowatych, odpowiednio typu 1 i 2. Zestawienie najważniejszych zespołów dziedzicznych związanych z występowaniem raków nerki zawarto w tabeli 2.

Tabela 2. Najważniejsze zespoły dziedziczne związane z występowaniem raków nerki

Zespół	Gen	Cechy morfologiczne
Zespół von Hippel–Lindaua	<i>VHL</i>	Rak jasnokomórkowy
Dziedziczny rak brodawkowy nerki	<i>MET</i>	Rak brodawkowy, typ 1
Zespół HLRCC (<i>hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer</i> ; dziedziczny zespół mięśniakowatości i brodawkowatych raków nerki)	<i>FH</i>	Rak brodawkowy, typ 2
Zespół Birta–Hogg–Dubé	<i>FLCN</i>	Rak chromofobowy lub onkocytoma
Stwardnienie guzowate	<i>TSC1/2</i>	Rak jasnokomórkowy, brodawkowy lub chromofobowy
Zespół Cowden	<i>PTEN</i>	Rak jasnokomórkowy, brodawkowy lub chromofobowy
Zespół dziedzicznego guza chromochłonnego	<i>SDH</i> <i>B/C/D</i>	Rak jasnokomórkowy
Rak jasnokomórkowy związany z translokacjami chromosomu 3.		Rak jasnokomórkowy

4. Patomorfologia

Poszczególne podtypy RCC wywodzą się z różnych części nefronu: z kanalika proksymalnego — rak brodawkowy i rak jasnokomórkowy, z kanalika dystalnego — onkocytoma i guz chromofobowy, z kanalików zbiorczych Belliniego — rak kanalików zbiorczych, z rdzenia nerki — rak rdzeniasty. Rak jasnokomórkowy (ccRCC, *clear cell RCC*) stanowi 80% nowotworów złośliwych nerki u dorosłych, a pozostałe 20% obejmuje szereg podtypów histologicznych charakteryzujących się odmiennymi cechami molekularnymi, histologicznymi i cytogenetycznymi. Spośród raków niejasnokomórkowych 80% stanowią raki brodawkowe i chromofobowe.

Rak jasnokomórkowy nerki (ccRCC) — charakteryzuje się obecnością komórek z obfitą, jasną cytoplazmą, będącą efektem odkładania tłuszczów i glikogenu. Cechą charakterystyczną ccRCC jest inaktywacja genu *VHL*, wykrywana w 90% guzów.

Rak brodawkowy nerki — stanowi drugi pod względem częstości podtyp histologiczny RCC, występuje w 10% przypadków obustronnie. Mikroskopowo widoczne są brodawkowe lub cewkowo-brodawkowate struktury, ogniska wapnienia i martwicy. Guzy typu 2 są bardziej złośliwe (stopień 2/3 wg Fuhrman) i występują w wyższym stopniu zaawansowania.

Rak chromofobowy nerki — często posiada podwójne jądra komórkowe, otoczone charakterystycznym halo. Nowotwór ten daje przerzuty relatywnie rzadko, nawet w przypadku gdy zostaje wykryty w znacznym stopniu zaawansowania miejscowego (z wyjątkiem sytuacji, gdy dochodzi do transformacji mięsakowatej).

Rak kanalików zbiorczych nerki — ma strukturę cewkowo-brodawkowatą, zwłókniałą zrab i zawiera śluzowatą treść. Nowotwór ten charakteryzuje się dużą złośliwością i często synchronicznymi przerzutami w momencie rozpoznania. Raki z kanalików zbiorczych

cechują się bogatymi naciekami limfocytarnymi, obserwowanymi w 22% przypadków.

Rak rdzeniasty nerki — jest rzadkim nowotworem występującym najczęściej u młodych czarnoskórych mężczyzn chorujących na hemoglobinopatie, przy czym z nieznanymi powodami występuje częściej w prawej nerce. Nowotwór ten wiąże się z bardzo złym rokowaniem. Rak składa się z nisko zróżnicowanych, kwasochłonnych komórek. Dotychczas opisano mniej niż 200 przypadków raka rdzeniastego nerki.

Rak nerkowokomórkowy związany z translokacją czynników transkrypcyjnych z rodziny MiT (*microphthalmia transcription factor family translocational RCC*) — charakteryzuje się obecnością translokacji genów kodujących czynniki transkrypcyjne TFE3 i TFEB, zlokalizowanych na chromosomach Xp11 i 6p11. Guzy występują u młodych osób, częściej u kobiet. Guzy z translokacją mają bardzo agresywny przebieg i wiążą się z wczesnym zajęciem węzłów chłonnych. Makroskopowo guzy wykazują podobieństwo do raka jasnokomórkowego, a komórki mają bardzo obfitą, jasną, ziarnistą cytoplazmę i tworzą układy brodawkowe lub gniazda. Nowotwory te charakteryzują się jednak znacznie mniejszą wrażliwością na leczenie w porównaniu z ccRCC.

Gruzołak kwasochłonny (onkocytoma) — jest to łagodny guz, stanowiący 25% małych (< 3 cm) guzów nerki. W diagnostyce obrazowej jest trudny do odróżnienia od raka nerkowokomórkowego, a w ocenie mikroskopowej materiału z biopsji — od raka chromofobowego. Do niedawna uważano, że ze względu na możliwość współistnienia RCC rozpoznanie onkocytoma w badaniu biopsyjnym nie jest wystarczające do wykluczenia złośliwego charakteru zmiany. Ostatnie badania pokazały, że większość guzów złożonych (hybrydowych) wiąże się z wrodzonymi zespołami genetycznymi. Tylko niespełna 5% sporadycznych, jednoogniskowych guzów typu onkocytoma ma złożone utkanie.

Zgodnie z zaleceniami *International Society of Urological Pathology* (ISUP), WHO (2016) oraz Polskiego Towarzystwa Patologów, w ramach diagnostyki histopatologicznej guzów nerki należy uwzględnić:

- typ histologiczny guza;
- stopień zróżnicowania wg Fuhrman w modyfikacji ISUP (G1–4);
- obecność transformacji mięsakowatej (zawsze G4 wg ISUP);
- obecność martwicy;
- obecność inwazji naczyń;
- stopień zaawansowania patomorfologicznego pTNM (*pathological tumor, node, metastasis*);
- margines cięcia operacyjnego;
- opis tkanki nerki nieobjętej procesem nowotworowym.

5. Diagnostyka

Historyczna triada objawów Virchowa, obejmująca krwiomocz i ból pleców w okolicy lędźwiowej oraz obecność guza wyczuwalnego przez powłoki brzucha, jest współcześnie rzadko spotykana w praktyce klinicznej. Wystąpienie triady Virchowa świadczy o dużym zaawansowaniu lub agresywnym przebiegu choroby. U 30% chorych nietypowe objawy mogą być konsekwencją zespołu paranowotworowego. Współcześnie większość raków nerki jest wykrywana przypadkowo w badaniach obrazowych wykonanych z innych przyczyn. W przypadku ewidentnie podejrzanego obrazu w badaniach obrazowych (tomografia komputerowa — TK lub rezonans magnetyczny — MR, *magnetic resonance*) przeprowadzenie biopsji przed leczeniem operacyjnym nie jest konieczne, jednak badanie to należy wykonać w sytuacji odstąpienia od zabiegu, o ile planuje się leczenie systemowe. Mając na uwadze fakt, że u około 25% chorych na raka nerki wyjściowo będzie występować rozsiew choroby, w momencie rozpoznania RCC bezwzględnie konieczne jest przeprowadzenie usystematyzowanej oceny zaawansowania. Jest to szczególnie istotne ze względu na coraz silniejsze przesłanki do wykonywania metastazektomii oraz pojawiające się kontrowersje dotyczące korzyści związanych z wykonywaniem nefrektomii u chorych z uogólnionym RCC. Wymienione zalecenia te zestawiono w tabeli 3.

5.1. Diagnostyka obrazowa

5.1.1. Tomografia komputerowa

Tomografia komputerowa jest najbardziej istotną metodą diagnostyki obrazowej RCC. Typową cechą tego nowotworu w TK jest wzmocnienie kontrastowe [5] — przyjmuje się, że zmiana wykazuje wzmocnienie, jeśli różnica cieniowania pomiędzy fazą natywną i fazą po kontraście wynosi co najmniej 20 jednostek Hounsfielda (j.H.); wzrost o 10–20 j.H. uznawany

Tabela 3. Badania diagnostyczne w raku nerki

Wyjściowe badania w raku nerki

- TK jamy brzusznej ± miednicy oraz klatki piersiowej
- Badania ogólne krwi
- Badanie ogólne moczu

Dodatkowe badania w określonych sytuacjach klinicznych

- MR jamy brzusznej ± miednicy
 - Przeciwwskazania do wykonania TK z kontrastem
 - Konieczność wykluczenia nacieku na naczynia żyłne
- USG z kontrastem (CEUS, *contrast enhanced USG*)
 - Ocena małej zmiany w nerce lub zmiany o niejasnym charakterze
 - Ocena czopa nowotworowego
- Cytologia moczu, uretreoskopia, biopsja
 - W przypadku podejrzenia nowotworu układu kielichowo-miedniczkowego
- MR ośrodkowego układu nerwowego (OUN)
 - Kliniczne podejrzenie rozsiewu do OUN
- Badania obrazowe kości (scyntygrafia lub w niektórych przypadkach PET/TK)
 - Kliniczne podejrzenie rozsiewu do kości
- Biopsja (preferowana gruboigłowa)
 - Guza pierwotnego — gdy nie jest planowane przeprowadzenie nefrektomii
 - Ognisk przerzutowych — w razie wątpliwości diagnostycznych
- Scyntygrafia nerek
 - Obniżony GFR przy planowanej nefrektomii lub
 - Konieczność dokładnej oceny aktywnego mięszu nerek (chory z jedną nerką, choroba wielogniskowa)
- Badania genetyczne
 - W przypadku podejrzenia występowania zespołu genetycznego

GFR (*glomerular filtration rate*) — współczynnik filtracji kłębuszkowej; MR (*magnetic resonance*) — rezonans magnetyczny; PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna; PET-TK — pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową; TK — tomografia komputerowa; USG — ultrasonografia

jest za niejednoznaczny i wymaga dalszej oceny (MR, kontrolna TK). W małych guzach wzmocnienie kontrastowe jest zwykle jednorodne, natomiast w dużych — niejednorodne z powodu obecności martwicy i krwawienia. Pomimo wysokiej trafności oceny RCC w części przypadków TK może jednak nie dawać możliwości wiarygodnego odróżnienia raka od gruczolaka kwasochłonnego (onkocytoza) [6]. Ponadto w niektórych przypadkach RCC wykazuje bardzo drobne ogniska tkanki tłuszczowej, co może nie pozwalać na wiarygodne odróżnienie w TK raka od ubogotłuszczowego naczyniakomięśniakotłuszczaka (AML, *angiomyolipoma*) [7]. Obecność drobnych zwapnień/skostnień w sąsiedztwie ognisk tkanki tłuszczowej jest natomiast charakterystyczna dla raka.

Oceny ryzyka złośliwości zmian torbielowatych nerek w TK dokonuje się zgodnie z klasyfikacją Bosniaka [8] (tab. 4). Umożliwia ona wyodrębnienie zmian łagodnych (kategorie I, II), prawdopodobnie łagodnych wymagających dalszej kontroli (IIF), zmian o nieokreślonym

Tabela 4. Klasyfikacja zmian torbielowatych nerek wg Bosniaka

Kategoria	Opis	Ryzyko złośliwości	Postępowanie
I	Prosta, łagodna torbiel z cienką — włosowatą ścianą Brak widocznych zwapnień, przegród oraz elementów litych. Brak wzmocnienia kontrastowego oraz współczynnik osłabienia odpowiadający wodzie (< 20 j. Hounsfielda)	0%	Zwykle niewymagane. Można rozważyć ponowną kontrolę po 6–12 miesiącach w celu weryfikacji diagnozy
II	Łagodna torbiel z cienkimi przegradami Może zawierać kilka cienkich — włosowatych przegród, bez mierzalnego wzmocnienia kontrastowego, oraz drobne zwapnienia w ścianie i przegradach. Do tej kategorii należą również jednorodne, dobrze ograniczone torbiele o wysokim cieniowaniu, o średnicy ≤ 3 cm, bez wzmocnienia kontrastowego	0–10%	Zwykle niewymagane. Można rozważyć ponowną kontrolę po 6–12 miesiącach w celu weryfikacji diagnozy
IIIF (follow up)	Torbiel niespełniająca wszystkich cech kategorii II. Zmiana dobrze ograniczona, z cechami wymagającymi dalszej obserwacji Może zawierać liczniejsze cienkie — włosowate albo minimalnie pogrubiałe przegrady, z dyskretnym — dostrzegalnym, ale niemierzalnym — wzmocnieniem kontrastowym, grubsze lub guzkowe zwapnienia ścian albo przegród Do tej kategorii należą również wewnętrzne torbiele o wysokim cieniowaniu, o średnicy > 3 cm, bez wzmocnienia kontrastowego	4,7–24%	Konieczne poszerzenie diagnostyki — Uzyskanie dostępu do wcześniejszych badań obrazowych w celu oceny dynamiki — Rozważenie wykonania MR — Następnie obserwacja co 3–6 miesięcy, a w przypadku potwierdzenia stabilnego obrazu — co rok
III	Zmiany o niejednoznacznym charakterze, które zwykle wymagają leczenia operacyjnego, jednak znaczna ich część okazuje się łagodna Z pogrubiałą lub nieregularną ścianą albo przegradami, z mierzalnym wzmocnieniem kontrastowym	40–60%	Zwykle wskazane leczenie operacyjne. W przypadku przeciwwskazań do zabiegu można rozważyć biopsję cienkoigłową lub aktywną obserwację
IV	Zmiany zwykle złośliwe Wszystkie cechy kategorii III oraz wykazujący wzmocnienie kontrastowe komponent miękko tkankowy niezależny od ściany lub przegród	85–100%	Leczenie operacyjne

charakterze (III) wymagających zabiegu chirurgicznego lub aktywnego nadzoru oraz zmian o obrazie typowym dla raka (IV) wymagających wyłącznie zabiegu chirurgicznego.

Zarówno ogniska wznowy miejscowej, jak i przerzuty odległe RCC zwykle wykazują w TK silne wzmocnienie kontrastowe i powiększanie się w kolejnych badaniach. Przerzuty w układzie kostnym mają zwykle charakter lityczny — są widoczne w TK jako ogniska/obszary destrukcji kostnej. W przebiegu terapii może dojść do zmiany charakteru ognisk przerzutowych z litycznego na sklerotyczny, z ewentualnym ich powiększeniem. Taki obraz może jednak odpowiadać ogniskowej odbudowie i odczynowej reakcji tkanki kostnej w przebiegu terapii, a nie progresji, co musi zostać uwzględnione podczas oceny radiologicznej badania TK.

W przebiegu terapii może również dojść do pojawienia się drobnych sklerotycznych ognisk przerzutowych w lokalizacjach, w których uprzednio nie były widoczne żadne zmiany. Może to być efektem odczynowej reakcji tkanki kostnej w topografii obecnych już wcześniej ognisk przerzutowych w szpiku kostnym,

które były jednak zbyt małe, żeby wywołać dostrzegalną w TK destrukcję kostną.

5.1.2. Rezonans magnetyczny

Rak nerki na obrazach MR w sekwencjach T1-zależnych jest często izointensywny (ok. 60%), ewentualnie hipointensywny. W sekwencjach T2-zależnych rak jasnoomórkowy zwykle wykazuje podwyższenie sygnału, natomiast rak brodawkowaty — obniżenie sygnału, co pozwala na wstępne ustalenie typu histologicznego już w badaniu obrazowym; ponadto rak brodawkowaty często wykazuje obecność pseudotorebki. W obrazowaniu dyfuzyjnym MR (DWI, *diffusion weighted imaging*) w obrębie tkanki nowotworowej obserwuje się zwykle restrykcję dyfuzji. Jednak w przypadku guzów nerek DWI cechuje się umiarkowaną trafnością różnicowania zmian złośliwych i łagodnych [9]. W części przypadków MR może lepiej niż TK obrazować zajęcie naczyń żylnych, szczególnie zakres i charakter (skrzeplina/tkanka nowotworowa) czopa w żyłę próżnej dolnej [10]. Badanie MR może być również wykorzystywane za-

miast TK w razie przeciwwskazań do podania jodowych środków kontrastowych używanych w TK oraz u pacjentek w ciąży [11]. Ocenia się, że MR cechuje się wyższą niż TK trafnością w ocenie zmian torbielowatych nerek kategorii IIF i III według Bosniaka, dlatego może być stosowany w razie wątpliwości w ocenie TK [12]. Rezonans magnetyczny może być również preferowaną metodą oceny u młodych pacjentów w razie zgłaszanych obaw co do użycia promieniowania rentgenowskiego (RTG), szczególnie przy konieczności wielokrotnych kontroli [13]. W MR wykorzystuje się dożylny środek kontrastowy zawierający gadolin — przeciwwskazany w przypadku znacznej niewydolności nerek ze względu na ryzyko rozwoju nerkopochodnego włóknienia układowego [14].

5.1.3. Ultrasonografia

Ultrasonografia (USG) stanowi najczęściej stosowaną metodę diagnostyki obrazowej narządów jamy brzusznej, w tym nerek, dlatego często jest to pierwsze badanie, w którym stwierdza się zmiany ogniskowe w nerkach, w tym przypadkowo — bez związku z rozpoznaniem będącym przyczyną wykonania USG. W ocenie RCC USG cechuje się znacznie niższą czułością i swoistością niż TK czy MR: USG wykrywa ok. 85% raków nerki > 3 cm, ale tylko do 60% zmian < 2 cm; część zmian podejrzanych w USG jest weryfikowana w TK jako pseudoguzy (przerost kolumny Bertina, garb śledzionowy). Rak nerkowokomórkowy w ok. 48% jest zmianą hiperechogeniczną, w 42% izoechogeniczną, w 10% hipoechogeniczną. Małe zmiany zwykle wykazują jednorodny echogram, większe, podobnie jak w TK, niejednorodną strukturę związaną z ogniskami martwicy i krwawieniem; w części zmian może być widoczna pseudotorebka guza.

5.1.4. Radiografia

Konwencjonalne badanie RTG struktur kostnych i klatki piersiowej może być wykorzystywane jako metoda wstępnej oceny ognisk przerzutowych, jednak następnie diagnostyka powinna być kontynuowana za pomocą bardziej zaawansowanych technik (TK).

5.1.5. Scyntygrafia kości

Scyntygrafia z wykorzystaniem technetu-99m (^{99m}Tc -MDP) jest dostępną od wielu lat techniką medycyny nuklearnej, pozwalającą na jednoczasową ocenę całego szkieletu, w tym poszukiwanie ognisk przerzutowych. Jednak w przypadku RCC ogniska takie mają zwykle charakter osteolityczny, co znacząco obniża czułość scyntygrafii, obrazującej osteoblastyczną reakcję kości na tkankę nowotworową [15].

5.1.6. Badanie PET-TK

Zastosowanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) połączonej z tomografią komputerową (PET-TK) w diagnostyce raka nerki

jest dość ograniczone [16] — w porównaniu z innymi nowotworami rak nerki może nie wykazywać znacznego gromadzenia najczęściej stosowanego w PET znacznika — deoksyglukozy znakowanej izotopem ^{18}F (FDG), co wymusza stosowanie innych markerów — choliny lub octanu (znakowanych ^{11}C lub ^{18}F).

Rekomendacje

- W wykrywaniu i ocenie zaawansowania RCC należy stosować wielofazową TK jamy brzusznej i klatki piersiowej ze wzmocnieniem kontrastowym (inwazja, czop nowotworowy i ogniska przerzutowe) (II, A).
- Ze względu na nieco wyższą czułość i specyficzność MR w porównaniu z TK dla czopów nowotworowych należy wykonywać MR w celu lepszej oceny zajęcia układu żylnego, a ponadto w celu zmniejszenia łącznego narażenia na promieniowanie lub uniknięcia podania dożylnego środka kontrastowego stosowanego w TK (II, A).
- USG ze środkiem kontrastowym (CEUS) cechuje się wysoką czułością i swoistością w ocenie zmian nerek. W związku z tym może być wykorzystywane do dalszej oceny małych zmian nerek, czopa nowotworowego i różnicowania zmian nerek o niejasnym charakterze, bez konieczności ekspozycji na promieniowanie jonizujące (II, A).
- PET-TK i scyntygrafia cechują się niską czułością i specyficznością w wykrywaniu i ocenie zaawansowania RCC, w związku z tym nie należy ich rutynowo wykorzystywać w ocenie stopnia zaawansowania RCC (II, B).

6. Ocena stopnia zaawansowania i czynniki prognostyczne

Najsilniejszym pojedynczym czynnikiem prognostycznym w raku nerki jest zaawansowanie choroby. Pięcioletnie współczynniki przeżycia kształtują się na poziomie 81%, 73%, 53%, 8%, odpowiednio dla stopni I, II, III i IV wg TNM [17].

Analizując zaawansowanie anatomiczne nowotworu, należy wziąć pod uwagę czynniki ryzyka, które nie są ujęte w klasyfikacji TNM. Dla stopni I/II naciekanie na układ zbiorczy nerki jest silnym negatywnym czynnikiem prognostycznym [hazard względny (HR, *hazard ratio*) 3,2; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 1,4–7,1] [18]. Również w przypadku stopnia III naciekanie na układ zbiorczy nerki wydaje się negatywnym czynnikiem rokowniczym (HR = 1,49; 95% CI 1,02–2,17) [19]. W przypadku stopnia III nie określono, czy obecność naciekania tkanki tłuszczowej okołonerkowej ma znaczenie prognostyczne [20].

Ze względu na potencjalne korzyści z leczenia miejscowego w chorobie oligometastatycznej [21] również u chorych w IV stopniu zaawansowania cho-

Tabela 5. Klasyfikacja TNM zaawansowania raka nerkowokomórkowego wg AJCC/UICC, edycja VIII

T — guz pierwotny			
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony		
T0	Brak cech guza pierwotnego		
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 7 cm, ograniczony do nerki		
T1a	Guz o największym wymiarze ≤ 4 cm, ograniczony do nerki		
T1b	Guz o największym wymiarze > 4, ale ≤ 7 cm, ograniczony do nerki		
T2	Guz o największym wymiarze > 7 cm, ograniczony do nerki		
T2a	Guz o największym wymiarze > 7 cm, ale ≤ 10 cm, ograniczony do nerki		
T2b	Guz o największym wymiarze > 10 cm, ograniczony do nerki		
T3	Guz wrasta w duże naczynia żyłne lub szerzy się na tkanki okołonerkowe, ale nie nacieka na nadnercze (po stronie guza) ani poza powięź Geroty		
T3a	Guz wrasta w żyłę nerkową lub jej gałęzie albo nacieka układ miedniczkowo-kielichowy i/lub tłuszcz zatoki nerkowej (okołomiedniczkowo). Guz nie nacieka poza powięź Geroty		
T3b	Guz wrasta w żyłę główną dolną, nie przekraczając poziomu przepony		
T3c	Guz wrasta w żyłę główną dolną, sięgając powyżej poziomu przepony, lub nacieka ścianę żyły głównej dolnej		
T4	Guz nacieka poza powięź Geroty (w tym bezpośrednio szerzy się na nadnercze, po stronie guza pierwotnego)		
N — regionalne węzły chłonne			
Węzły chłonne węki, brzuszne okołoaortalne i żyły głównej. Strona, po której znajdują się węzły, nie ma wpływu na kategorię N			
Nx	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione		
N0	Nieobecne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych		
N1	Obecny przerzut lub przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych		
M — przerzuty odległe			
M0	Przerzut odległy nieobecny		
M1	Przerzut odległy obecny		
Stopnie zaawansowania klinicznego			
Stopień I	T1	N0	M0
Stopień II	T2	N0	M0
Stopień III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stopień IV	T4	Każde N	M0
	Każde T	Każde N	M1

roby konieczne jest przeprowadzenie dokładnej oceny zaawansowania. Może to pozwolić na wyselekcjonowanie grupy pacjentów mogących odnieść korzyść z tego leczenia miejscowego.

Obecnie obowiązujące wytyczne oceny stopnia zaawansowania zawarte są w VIII edycji klasyfikacji TNM z 2017 roku, opracowanej przez *American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC)* (tab. 5).

6.1. Podtyp histologiczny

Znaczenie podtypu histologicznego raka nerki jako samodzielnego czynnika rokowniczego jest dyskusyjne, zwłaszcza gdy bierze się pod uwagę wpływ innych zmiennych, jednak większość analiz wykazała, że cho-

roby na raka charakteryzują się gorszym rokowaniem w porównaniu z chorymi z podtypem chromofobowym i brodawkowatym. Niektóre rzadsze podtypy, jak rak rdzeniasty, rak z kanalików zbiorczych czy rak nerki z translokacją Xp11.2, uznawane są za najbardziej agresywne. Dodatkowo, obecność komponenty mięsakowatej jest niezależnym negatywnym czynnikiem rokowniczym, zwiększającym agresywność i ryzyko rozszewu nowotworu.

Niezależny czynnik rokowniczy stanowi również stopień złośliwości, od lat oceniany najczęściej wg skali Fuhrman. Współczynnik 5-letniego czasu przeżycia dla stopni 1, 2 i 3/4 wyniósł, odpowiednio: 89%, 65% i 46% [22]. Także obecność martwicy jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w przypadku raka jasnokomórkowego i chromofobowego [23].

Tabela 6. Skale rokownicze w raku nerkowokomórkowym

Skala MSKCC (opracowana na podstawie badań nad IFN- α) [24]

Czynniki ryzyka	Kategoria rokownicza	Mediana przeżycia całkowitego (miesiące)
— Stan sprawności według Karnofsky'ego < 80%	Korzystna: 0 czynników	30
— Czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia < 1 roku	Pośrednia: 1–2 czynniki	14
— Stężenie hemoglobiny poniżej DGN	Niekorzystna: ≥ 3 czynników	5
— Skorygowane stężenie wapnia > GGN		
— Stężenie dehydrogenazy mleczanowej > GGN		

Skala IMDC (opracowana na podstawie badań nad TKI-VEGFR) [25, 26]

Czynniki ryzyka	Kategoria rokownicza	Mediana przeżycia całkowitego (miesiące): pierwsza linia [25]; druga linia [26]
— Stan sprawności według Karnofsky'ego < 80%	Korzystna: 0 czynników	43,2; 35,3
— Czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia < 1 roku	Pośrednia: 1–2 czynniki	22,5; 16,6
— Stężenie hemoglobiny poniżej DGN	Niekorzystna: ≥ 3 czynników	7,8; 5,4
— Skorygowane stężenie wapnia > GGN		
— Liczba neutrofilii > GGN		
— Liczba płytek > GGN		

DGN — dolna granica normy; GGN — górna granica normy

6.2. Markery molekularne

W raku nerki badano obecność licznych markerów molekularnych, takich jak anhidraza węglowa IX (CAIX), czynnik indukowany hipoksją alfa (HIF1 α , *hypoxia-inducible factor 1 α*), indeks proliferacyjny Ki67 czy delecja chromosomu 9p, jednak ocena żadnego z nich nie miała wpływu na dokładność modeli prognostycznych. Obecnie żaden z opisanych markerów molekularnych nie jest stosowany w praktyce klinicznej.

6.3. Czynniki kliniczne

Opisano wpływ innych czynników, takich jak stan ogólny (PS, *performance score*), obecność objawów nowotworu (gorączka, utrata masy ciała), zespołów paranowotworowych, otyłości, odchyłań w badaniach laboratoryjnych (niedokrwistość, trombocytoza, hiperkalcemia), uogólnionej reakcji zapalnej (CRP, *C-reactive protein*), NLR (stosunek neutrofilii do limfocytów; *neutrophil-lymphocyte ratio*), na rokowanie chorych. Na podstawie tych obserwacji stworzono i zwalidowano liczne modele oraz nomogramy służące do kompleksowej analizy niezależnych czynników prognostycznych w celu oceny ryzyka wznowy u chorych po leczeniu radykalnym raka nerki. Wykorzystanie systemu UISS (*UCLA Integrated Staging System*) [TNM, skala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) PS, skala Fuhrman], SSIGN (*Stage, Size, Grade, and Necrosis Score*) (TNM, skala Fuhrman, cechy martwicy, wielkość guza) czy modelu Karakiewicza (TNM, objawy nowotworu, skala Fuhrman, wielkość guza) w podejmowaniu decyzji terapeutycznych jest jednak ograniczone z uwagi na

brak opcji leczenia uzupełniającego oraz brak danych najwyższego stopnia dotyczących optymalnej obserwacji po leczeniu.

6.4. Czynniki prognostyczne w uogólnionym raku nerkowokomórkowym

W przypadku RCC w IV stopniu zaawansowania, w którym kwalifikacja chorego do jednej z grup prognostycznych jest podstawą kwalifikacji do leczenia systemowego, aktualnie zalecane jest stosowanie modelu prognostycznego IMDC (*International Metastatic RCC Database Consortium*) (tab. 6), należy jednak pamiętać, że w ramach większości terapii systemowych dostępnych w Polsce kwalifikacja do leczenia opiera się na starszych kryteriach MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*). Dokładność tych skal została zwalidowana, ale należy pamiętać, że skala MSKCC powstała na bazie danych dotyczących skuteczności stosowania interferonu alfa (IFN- α), a skala IMDC — na podstawie danych dotyczących stosowania terapii antyangiogennych, stąd ich charakter może nie nadążać za szybko zmieniającym się obrazem leczenia uogólnionego raka nerki.

7. Leczenie

7.1. Postępowanie w przypadku zlokalizowanego RCC

7.1.1. Aktywny nadzór

Chorzy w podeszłym wieku lub z chorobami współistniejącymi i niewielką zmianą nowotworową w obrębie nerki cechują się relatywnie niskim ryzykiem zgonu

z powodu RCC w porównaniu z ryzykiem zgonu z innych przyczyn [27, 28]. W związku z tym w przypadku takich chorych wskazane jest zastosowanie aktywnego nadzoru (AN), polegającego na monitorowaniu choroby przy wykorzystaniu dostępnych badań obrazowych (USG, KT lub MR) i ewentualnym wdrażaniu leczenia onkologicznego w przypadku wyraźnej progresji procesu nowotworowego. Tempo wzrostu guzów nerek jest zazwyczaj powolne i w trakcie AN rzadko obserwuje się uogólnienie choroby [29]. W 2015 roku opublikowano wyniki prospektywnego, wielośrodkowego badania nad AN w przypadku chorych z incydentalnie wykrytymi guzami nerek (*Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses — DIS-SRM*) [30]. W badaniu uczestniczyło prawie 500 chorych z guzami nerki < 4 cm, kwalifikowanych albo do leczenia chirurgicznego, albo do AN. Chorzy kwalifikowani do AN byli zazwyczaj starsi i w gorszym stanie sprawności, mieli więcej schorzeń współistniejących, mniejsze guzy oraz częściej zmiany wieloogniskowe lub zlokalizowane w obu nerkach. Dynamika wzrostu guza w populacji objętej AN wynosiła (mediana) 0,09 cm/rok i zmniejszała się wraz z czasem obserwacji. Żaden chory objęty AN nie zmarł ani u żadnego nie rozwinęła się choroba przerzutowa. Odsetek chorych przeżyjących 2 i 5 lat wynosił, odpowiednio, 98% i 92% (leczenie chirurgiczne) oraz 96% i 75% (AN) i nie były to różnice istotne statystycznie. Co więcej, odsetek 5-letnich przeżyć swoistych dla raka wynosił 99% (leczenie chirurgiczne) i 100% (AN) [30, 31].

Aktywny nadzór należy odróżniać od bacznej obserwacji, czyli postępowania u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia onkologicznego, u których diagnostyka obrazowa powinna być prowadzona jedynie w przypadku wskazań klinicznych.

7.1.2. Metody ablacyjne

Jedną z metod leczenia małych guzów nerek (SRM, *small renal masses*) stanowi ablacja termiczna pod postacią krioablacji (CA, *cryoablation*) lub ablacji prądem o częstotliwości radiowej (RFA, *radiofrequency ablation*). Dane naukowe dotyczące skuteczności metod ablacji termicznej w leczeniu małych guzów nerek pochodzą głównie z badań retrospektywnych i przeglądów systematycznych.

7.1.2.1. Krioablacja (CA)

Krioablacja może być wykonywana metodą zarówno przezskórną, jak i laparoskopową. Dostępne — głównie retrospektywne — badania porównujące obie techniki nie wskazują na przewagę żadnej z nich pod względem wyników okołoperacyjnych, jak również onkologicznych, poza krótszym czasem hospitalizacji przy zastosowaniu metody przezskórnej [32, 33]. Wyniki badań porównujących częścią nefrektomię (NSS, *nephron sparing surgery*) wykonywaną różnymi technikami (otwarta, laparoskopowa lub w asyście robota) z CA guza nerki (technika przezskórna lub laparoskopowa)

są niejednoznaczne. Część z nich pokazuje brak różnic w odniesieniu do przeżyć całkowitych (OS, *overall survival*), przeżyć swoistych dla raka (CSS, *cancer specific survival*), przeżyć wolnych od nawrotu nowotworu (RFS, *recurrence free survival*) i przeżyć wolnych od choroby (DFS, *disease free survival*), wznowy miejscowej czy progresji do choroby przerzutowej [34, 35], inne zaś wskazują na przewagę NSS [36, 37]. Co warto podkreślić, żadne z opublikowanych badań nie wskazuje na przewagę CA nad NSS w odniesieniu do rokowania. Badania porównujące wyniki okołoperacyjne NSS i CA również są niejednoznaczne. Część spośród nich pokazuje krótszy czas hospitalizacji i mniejszą utratę krwi u chorych poddanych CA [34, 35], przy braku różnic w innych wynikach okołoperacyjnych, takich jak czas powrotu do zdrowia, odsetek powikłań, pooperacyjne stężenie kreatyniny. Na podstawie dostępnych badań nie da się ocenić, która z wymienionych metod wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia nowego przypadku przewlekłej choroby nerek.

7.1.2.2. Ablacja prądem o częstotliwości radiowej (RFA)

Podobnie jak w przypadku CA, RFA może być wykonywana przezskórną lub laparoskopową. Obie techniki nie wykazują różnic w odniesieniu zarówno do odsetka powikłań, jak i wyników onkologicznych [38–40]. Jedno badanie pokazało wyższy odsetek niekompletnych ablacji przy dostępie przezskórnym niż przy dostępie laparoskopowym [41]. Wyniki badań porównujących RFA i NSS są niejednoznaczne. Jedna z prac wykazała porównywalne OS i CSS dla obu metod leczenia [42]. Z kolei inne badanie wskazuje na lepszy OS u chorych poddanych NSS, ale pacjenci poddani NSS byli młodszy [43]. Przegląd systematyczny [44] wykazał wyższy odsetek miejscowego nawrotu dla RFA w porównaniu z NSS, przy braku różnic w zakresie przerzutów odległych. Przegląd systematyczny z 2018 roku, porównujący ablację termiczną (RFA lub CA) z NSS pokazał wyższe odsetki całkowitej śmiertelności i śmiertelności specyficznej dla raka dla metod ablacyjnych, przy braku różnic w odniesieniu do ryzyka przerzutów i wznowy miejscowej [45]. Metody RFA i NSS nie wykazują różnic w zakresie odsetków powikłań i pooperacyjnego współczynnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) [44], natomiast przegląd systematyczny porównujący łącznie techniki ablacyjne (RFA lub CA) z NSS wykazał niższy odsetek powikłań i mniejsze obniżenie GRF dla metod ablacyjnych [45]. Dostępne badania porównujące RFA i CA [46, 47] pokazują porównywalne OS, CSS i RFS dla obu technik ablacji termicznej. Odsetki wznowy miejscowej w jednym z badań są wyższe dla RFA [47], w drugim zaś dla CA [46]. Odsetek powikłań pozabiegowych jest porównywalny [46].

Inne techniki ablacyjne, takie jak ablacja za pomocą mikrofal, fal ultradźwiękowych czy ablacja laserowa, ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych w leczeniu guzów nerki są uznawane za metody eksperymentalne.

Rekomendacje

- Ablacja termiczna stanowi alternatywę dla częściowej nefrektomii u starszych i/lub obciążonych (np. upośledzona czynność nerek) chorych z pojedynczymi guzami nerek umiejscowionymi w części korowej T1a (III, C).
- Przed leczeniem należy wykonać biopsję guza za pomocą metody ablacji termicznej (IV, A).

7.1.3. Nefrektomia

7.1.3.1. Nefrektomia całkowita wobec częściowej

Istnieje niewiele danych naukowych dotyczących bezpośredniego porównania NSS i całkowitej nefrektomii (RN, *radical nephrectomy*) w odniesieniu do wyników onkologicznych, a te dostępne pochodzą głównie z badań retrospektywnych. W jednym badaniu z randomizacją [48] oraz w kilku seriach retrospektywnych [49–51] stwierdzono porównywalne wyniki w odniesieniu do CSS po NSS i RN u chorych z guzami nerek niewielkich wymiarach (pT1). Z uwagi na sprzeczne wyniki sugerowany w niektórych badaniach korzystny w porównaniu z RN wpływ NSS na OS pozostaje niepotwierdzony [52–54]. W przeglądzie systematycznym Cochrane stwierdzono, że w przypadku raka nerki ograniczonego do narządu NSS w porównaniu z RN wiązał się z krótszym OS, natomiast CSS i czas do wznowy oraz odsetki poważnych powikłań były podobne [52]. W porównaniach NSS i RN odsetek powikłań, długość pobytu w szpitalu, szacowana utrata krwi oraz przetoczenia preparatów krwi były podobne [50–52, 55, 56]. W badaniu z randomizacją wykazano, że u chorych z małymi guzami nerki i prawidłowo funkcjonującą drugą nerką NSS może być wykonana bezpiecznie, przy nieznacznie wyższym odsetku powikłań w porównaniu z RN [57]. Częściowa nefrektomia wiąże się lepszym zachowaniem czynności nerek niż RN [55]. Niektóre badania sugerują zmniejszenie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego po NSS [55, 58]. Jakość życia po NSS jest oceniana wyżej niż po RN [55].

W przeglądzie systematycznym i metaanalizie badań porównawczych NSS w odniesieniu do RN w przypadku guzów cT1b oraz T2 zaobserwowano mniejsze prawdopodobieństwo nawrotu oraz śmiertelności swoistej dla raka i całkowitej po NSS. W przypadku guzów T2 wykonanie NSS wiązało się z większą utratą krwi, większym ryzykiem powikłań, mniejszym odsetkiem nawrotów i mniejszą śmiertelnością swoistą dla raka [59]. W badaniu retrospektywnym z długim czasem obserwacji (mediana 102 miesiące), oceniającym przeżycie u chorych z guzami nerek ≥ 7 cm poddanych NSS lub RN, stwierdzono znamienne lepsze mediany OS i CSS [60].

7.1.3.2. Nefrektomia laparoskopowa wobec otwartej

Brak jest badań randomizowanych porównujących wyniki onkologiczne laparoskopowej i otwartej RN. Badanie kohortowe [61] oraz badania retrospektywne

wykazały, że nefrektomia laparoskopowa w odniesieniu do otwartej wiąże się z podobnymi wynikami onkologicznymi [51]. W jednym badaniu z randomizacją i kilku badaniach bez losowego doboru chorych wykazano, że nefrektomia laparoskopowa wiązała się z krótszą hospitalizacją, mniejszym zapotrzebowaniem na leki przeciwbólowe, mniejszą utratą krwi (jednak bez różnicy w przetoczeniach krwi) w porównaniu z nefrektomią otwartą [51, 62]. Nie stwierdzono jednak różnic w powikłaniach odległych ani w pooperacyjnej jakości życia, a czas trwania zabiegu był krótszy w przypadku nefrektomii otwartej. W przeglądzie systematycznym odnotowano mniejszą liczbę powikłań w przypadku RN laparoskopowej [55]. Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy dostępem przezotrzewnowym i zaotrzewnowym [63, 64]. W przeglądzie systematycznym nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie odsetków wznowy miejscowej pomiędzy RN laparoskopową a robotyczną [65].

7.1.3.3. Nefrektomia częściowa metodą laparoskopową i otwartą

W ośrodkach dysponujących dużym doświadczeniem w laparoskopii nie stwierdzono różnic pomiędzy nefrektomią sposobem otwartym a laparoskopowym w odniesieniu do RFS i OS [66, 67]. Utrata krwi była mniejsza w przypadku zabiegu laparoskopowego, ale nie stwierdzano różnic w stosunku do śmiertelności pozabiegowej, zakrzepicy czy zatorowości płucnej [67, 68]. Czas trwania zabiegu oraz czas ciepłego niedokrwienia są dłuższe w przypadku laparoskopii [67, 68]. Dostęp poza- i przezotrzewnowy w laparoskopii wiąże się z podobnymi wynikami okołooperacyjnymi. Prosta enukleacja związana jest z podobnym przeżyciem wolnym od progresji (PFS, *progression-free survival*) i CSS w porównaniu ze standardową NSS i RN [69]. W analizie retrospektywnej porównującej otwartą, laparoskopową i robotyczną NSS z medianą obserwacji wynoszącą 5 lat stwierdzono podobne odsetki wznów miejscowych, przerzutów odległych oraz zgonów z powodu raka [70]. W prospektywnym badaniu porównującym wyniki okołooperacyjne częściowej nefrektomii robotycznej i otwartej robotyczna NSS wiązała się z mniejszą utratą krwi oraz krótszym czasem hospitalizacji. Inne parametry były podobne [71]. W analizie wyników 1800 NSS otwartych i robotycznych stwierdzono mniejszy odsetek powikłań i przetoczeń oraz krótszy czas hospitalizacji w przypadku NSS robotycznej [72]. W metaanalizie porównującej wyniki okołooperacyjne robotycznej i laparoskopowej NSS w przypadku operacji z użyciem robota rzadziej konieczna była konwersja do zabiegu otwartej oraz RN, krótszy był czas ciepłego niedokrwienia i czas hospitalizacji, mniejsze były też zmiany GFR po zabiegu. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie powikłań, czasu trwania zabiegu, utraty krwi, zmian stężenia kreatyniny

w surowicy po zabiegu czy dodatnich marginesów chirurgicznych [73]. Badania sugerują, że liczba zabiegów (NSS w ogóle/NSS robotycznych) wykonywanych w ośrodku (*hospital volume*) wpływa na wyniki w odniesieniu do powikłań i marginesów chirurgicznych [74, 75].

7.1.3.4. Postępowanie w przypadku dodatnich marginesów chirurgicznych

Dodatnie marginesy chirurgiczne stwierdza się po około 2–8% NSS [73], przy czym częściej w przypadku wskazań wymuszonych oraz obecności niekorzystnych cech patologicznych [76, 77].

Wpływ dodatnich marginesów na wyniki onkologiczne nie został jednoznacznie określony, jednak na podstawie danych literaturowych można sądzić, że ich obecność nie jest związana z wyższym ryzykiem nawrotu [78]. Wynika to najprawdopodobniej z termicznego zniszczenia tkanek, w tym komórek nowotworowych, zlokalizowanych w bezpośredniej bliskości linii cięcia chirurgicznego. W związku z tym w przypadku dodatnich marginesów zaleca się jedynie bardziej intensywną obserwację [77, 79].

7.1.3.5. Limfadenektomia

Wskazania do limfadenektomii u chorych bez klinicznie podejrzaných węzłów chłonnych poddawanych NSS i RN są przedmiotem dyskusji. Ocena kliniczna opiera się na badaniach obrazowych oraz palpacyjnej ocenie śródoperacyjnej. Wartość limfadenektomii u chorych z klinicznie niepodejrzanymi węzłami chłonnymi (cN0) oceniono przede wszystkim w pojedynczym badaniu z randomizacją (EORTC 30881) [80], w którym wykazano, że przerzuty do węzłów chłonnych występują rzadko (4%) i korzyść z rozszerzonej limfadenektomii ogranicza się jedynie do określenia stopnia patologicznego zaawansowania choroby. W dużym badaniu retrospektywnym nie stwierdzono, aby limfadenektomia u chorych na raka nerki wysokiego ryzyka wiązała się ze zmniejszeniem ryzyka przerzutów odległych, śmiertelności swoistej dla raka lub całkowitej [81]. W innych badaniach odnotowano związek limfadenektomii z lepszymi wynikami w odniesieniu do przeżycia swoistego dla choroby u chorych z pN+ lub z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi [82, 83]. Badania retrospektywne wskazują, że rozszerzona limfadenektomia powinna obejmować węzły chłonne otaczające sąsiadujące duże naczynie oraz obszar pomiędzy aortą a żyłą główną dolną. Powinno się pobrać co najmniej 15 węzłów chłonnych [83].

7.1.3.6. Adrenalektomia

W prospektywnym badaniu klinicznym bez randomizacji stwierdzono, że czynnikiem predykcyjnym zajęcia nadnercza był rozmiar guza, ale nie jego lokalizacja w górnym biegunie nerki. Nie zaobserwowano, aby ad-

renalectomia miała wpływ na rokowanie w odniesieniu do OS [84].

7.1.3.7. Embolizacja

Przed rutynową nefrektomią embolizacja guza nie przynosi korzyści [85, 86]. U chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego lub z chorobą nieresekcyjną embolizacja może pomóc kontrolować objawy (np. krwimocz lub dolegliwości bólowe w okolicy lędźwiowej) [87].

Rekomendacje

- U chorych w podeszłym wieku, w stanie sprawności ECOG ≥ 2 , z chorobami współistniejącymi i niewielką (< 4 cm) zmianą w nerce należy rozważyć wdrożenie aktywnego nadzoru (II, B).
- U chorych z guzami w stopniu zaawansowania T1 należy wykonywać częściową nefrektomię (III, B).
- U chorych z guzami T2 oraz guzami ograniczonymi do narządu, w przypadku których nie da się wykonać częściowej nefrektomii, należy wykonać laparoskopową nefrektomię radykalną (II, B).
- Nie należy wykonywać minimalnie inwazyjnej radykalnej nefrektomii u chorych z guzami T1, u których możliwe jest wykonanie nefrektomii częściowej (dotyczy to dowolnego dostępu, w tym otwartego) (II, B).
- Nie należy wykonywać zabiegu minimalnie inwazyjnego, jeśli taki dostęp może pogorszyć wyniki onkologiczne i czynnościowe lub okołoperacyjne (III, B).
- Rozszerzoną limfadenektomię należy rozważać u chorych z niekorzystnymi cechami klinicznymi, w tym dużą średnicą guza pierwotnego (II, C).
- W przypadku stwierdzenia dodatnich marginesów po częściowej nefrektomii nie zaleca się poszerzenia zabiegu, a jedynie bardziej intensywną obserwację (III, C).
- Nie należy wykonywać adrenalektomii po stronie nerki z guzem, w przypadku gdy przedoperacyjne badania obrazowe nie wykazują zajęcia nadnercza (III, B).
- U chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego z masywnym krwimoczem lub dolegliwościami bólowymi w okolicy lędźwiowej należy rozważyć embolizację guza (III, C).

7.2. Leczenie RCC z czopem nowotworowym

Czop nowotworowy (CzN) RCC wrastający do światła układu żylnego jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, natomiast sam zasięg czopa nowotworowego w obrębie żyły nerkowej, głównej dolnej i/lub jam serca (tab. 7) nie jest proporcjonalny do ryzyka przerzutów [88].

U chorych na RCC z CzN bez przerzutów leczenie operacyjne jest postępowaniem z wyboru, niezależnie od zasięgu (poziomu) czopa nowotworowego [92, 95, 96]. Wybór techniki operacyjnej zależy od poziomu czopa nowotworowego (tab. 8).

Tabela 7. Porównanie najczęściej stosowanych klasyfikacji czopów nowotworowych u chorych z guzem nerki

Zasięg czopa nowotworowego	Pritchett [89]	Wilkinson [90]	Libertino [91]	Neves [92]	Novick [93]	Hinmann [94]
ŻN	1	I	1	0	I	1
ŻGD < 2 cm powyżej ŻN	1	II	1	I	II	1
ŻGD > 2 cm powyżej ŻN i poniżej ŻW	1	II	1	II	II	1
ŻGD powyżej ŻW i poniżej przepony	2	II	1	III	III	2
ŻGD powyżej przepony	3	III	2	IV	IV	2 lub 3

ŻGD — żyła główna dolna; ŻN — żyła nerkowa; ŻW — żyły wątrobowe

Tabela 8. Rodzaje dostępów oraz technika operacyjna w zależności od zasięgu czopa nowotworowego (wg klasyfikacji Nevesa [92])

Cięcie	Technika
Poziom czopa nowotworowego: 0	
Lędźwiowe	Kontrola ŻGD poniżej i powyżej CzN
Podżebrowe	
Pośrodkowe brzuszne	
Możliwa laparoscopia 3- lub 5-portowa	
Możliwa operacja robotyczna	
Poziom czopa nowotworowego: I	
Lędźwiowe (jedynie, gdy guz nerki prawej)	Kontrola ŻGD poniżej i powyżej CzN oraz ŻN strony zdrowej i wykonanie trombektomii
Podżebrowe	
Pośrodkowe brzuszne	
Możliwa laparoscopia 3- lub 5-portowa	
Możliwa operacja robotyczna	
Poziom czopa nowotworowego: II	
Chevrona	Kontrola ŻGD poniżej i powyżej CzN oraz ŻN strony zdrowej i wykonanie trombektomii
Chevrona z przedłużeniem pośrodkowym	
Pośrodkowe brzuszne	
Możliwa laparoscopia	
Możliwa operacja robotyczna	
Poziom czopa nowotworowego: III	
Chevrona z przedłużeniem pośrodkowym	Kontrola ŻGD poniżej i powyżej CzN, ŻN strony zdrowej oraz ŻW i wykonanie trombektomii; konieczna może być rekonstrukcja ŻGD
Pośrodkowe brzuszne	
Piersiowo-brzuszne	
Poziom czopa nowotworowego: IV	
Chevrona z przedłużeniem pośrodkowym	Usunięcie CzN z prawego przedsiönka przy użyciu cewnika Foleya, techniki manualnej palcami: „góra–dół”, lub ściągnięcie CzN do odcinka podprzeponowego ŻGD
Piersiowo-brzuszne	
Pośrodkowe brzuszne ze sternotomią	
Możliwa laparoscopia z otwartą atriotomią	

CzN — czop nowotworowy; ŻGD — żyła główna dolna; ŻN — żyła nerkowa; ŻW — żyły wątrobowe. Poziom czopa nowotworowego sklasyfikowano według [6]

U chorych na RCC z CzN operacje znikomo inwazyjne charakteryzują się krótszym czasem rekonwalescencji w porównaniu z operacjami otwartymi (w tym

i/lub sternotomią z koniecznością zastosowania krążenia pozaustrojowego). Nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach onkologicznych uzyskiwanych po

zabiegach z zastosowaniem obwodowego krążenia sercowo-płucnego w głębokiej hipotermii i zabiegach w warunkach normotermii z zaciśnięciem żyły głównej dolnej bez wsparcia krążenia pozaustrojowego [97]. Przedoperacyjna embolizacja tętnic nerkowych nie ma uzasadnienia, bowiem u chorych poddawanych takiemu zabiegowi odnotowano bowiem dłuższy czas trwania operacji, większą utratę krwi, dłuższy czas hospitalizacji i wyższą śmiertelność okołooperacyjną [97].

Podobnie jak w przypadku RCC bez CzN, zajęcie węzłów chłonnych lub przerzuty odległe u chorych na RCC z CzN w układzie żylnym to niekorzystny czynnik rokowniczy. Odsetek 5-letnich przeżyć swoistych dla raka w przypadku przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych wynosi 0–27%, natomiast u chorych z cechą N0 — 17–63% [98–100]. Obecność przerzutów odległych u chorych na RCC, bez względu na zajęcie układu żylnego przez CzN, jest negatywnym czynnikiem rokowniczym. Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych u chorych na RCC z cechą N0M0 w zależności od zasięgu CzN wynosi 55% (czop ograniczony do podprzeponowego odcinka żyły głównej dolnej) lub 36% (czop powyżej przepony), a u chorych z cechą N1 lub M1 35% (CzN w żyłę nerkowej), 24% (CzN w żyłę główną dolną poniżej przepony) i 23% (CzN powyżej przepony).

Rekomendacje

- W przypadku nieprzerzutowego raka nerki z czopem nowotworowym wrastającym do światła układu żylnego zaleca się chirurgiczne usunięcie nerki i czopa, bez względu na jego zasięg (II, B).
- Nie zaleca się embolizacji tętnic nerkowych przed usunięciem raka nerki z czopem nowotworowym wrastającym do układu żylnego, niezależnie od jego zasięgu (II, C).

7.3. Leczenie nieoperacyjnego/uogólnionego RCC

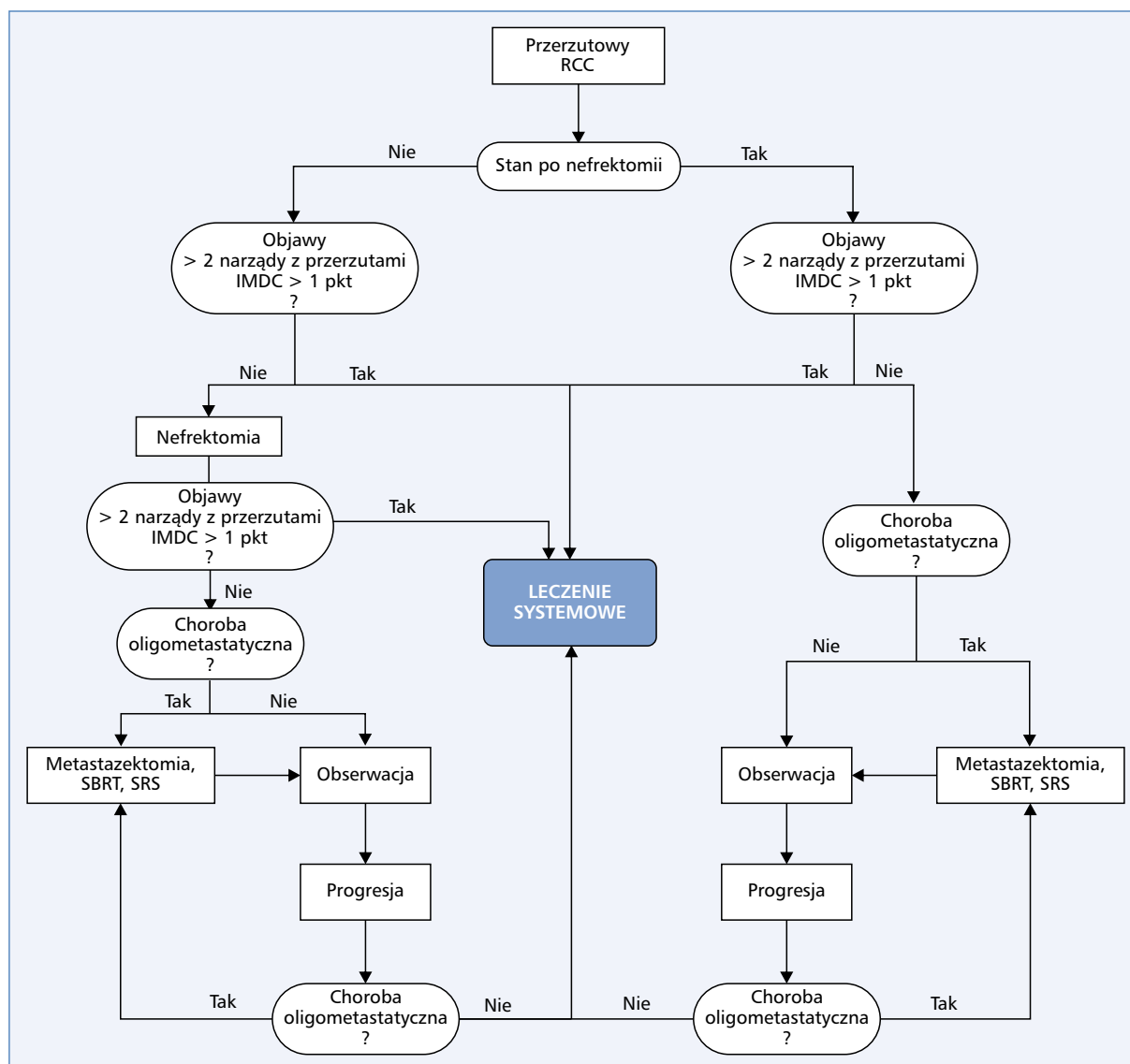
7.3.1. Wybór optymalnej strategii postępowania

W momencie podejmowania decyzji odnośnie do optymalnej strategii postępowania z chorymi na zaawansowanego RCC należy wziąć pod uwagę szereg czynników związanych zarówno ze stanem ogólnym pacjenta, jak i z cechami choroby. W pierwszej kolejności należy ocenić możliwość i zasadność przeprowadzenia leczenia miejscowego (resekcja ogniska pierwotnego, resekcja/radiocirurgia ognisk przerzutowych), a dopiero w kolejnym etapie rozważyć strategię leczenia systemowego (ryc. 1). Decyzja dotycząca wdrożenia leczenia systemowego musi uwzględniać zaawansowanie i dynamikę choroby, objawy towarzyszące oraz ewentualną obecność bezpośredniego zagrożenia dla życia chorego, związane go przykładowo z tzw. kryzą narządową. W przypadku wysokiej dynamiki choroby, masywnego zaawansowania czy objawów kryzy narządowej leczenie systemowe musi zostać wdrożone możliwie najszybciej (nawet

u chorych bez wcześniejszej nefrektomii). W przypadku pacjentów z chorobą oligometastatyczną lub licznymi, ale bezobjawowymi i potencjalnie wolno rosnącymi przerzutami, szczególnie jeżeli dotyczą pojedynczej lokalizacji, w pierwszej kolejności należy rozważyć odroczenie leczenia systemowego i pozostawienie chorego w aktywnym nadzorze (AN) lub skierowanie go na leczenie miejscowe (nefektomia, metastazektomia, radioterapia sterotaktyczna ognisk przerzutowych). W takiej sytuacji możliwe jest bezpieczne odroczenie leczenia systemowego nawet o kilkanaście miesięcy bez niekorzystnego wpływu na jego skuteczność. W badaniu II fazy oceniano bezpieczeństwo stosowania AN u wcześniej nieleczonych, bezobjawowych chorych na przerzutowego RCC [101]. Grupa 52 chorych była poddawana kontrolnym badaniom obrazowym co 3 miesiące w pierwszym roku, co 4 miesiące w drugim i co 6 miesięcy w kolejnych latach. Mediana obserwacji wynosiła 38,1 miesiąca, a mediana czasu od rozpoczęcia AN do wdrożenia leczenia systemowego — 14,9 miesiąca. Czynniki prognostycznymi wskazującymi na korzyść wynikającą z AN były obecność maksymalnie jednego czynnika niekorzystnego rokowania w skali IMDC oraz nie więcej niż dwie lokalizacje narządowe z przerzutami. W grupie chorych z korzystnymi czynnikami prognostycznymi mediana czasu AN wyniosła 22 miesiące, natomiast u chorych z czynnikami niekorzystnymi — 8,4 miesiąca [101]. W każdym innym przypadku należy wdrożyć adekwatne leczenie systemowe (ryc. 2).

7.3.2. Cytoredukcyjna nefrektomia

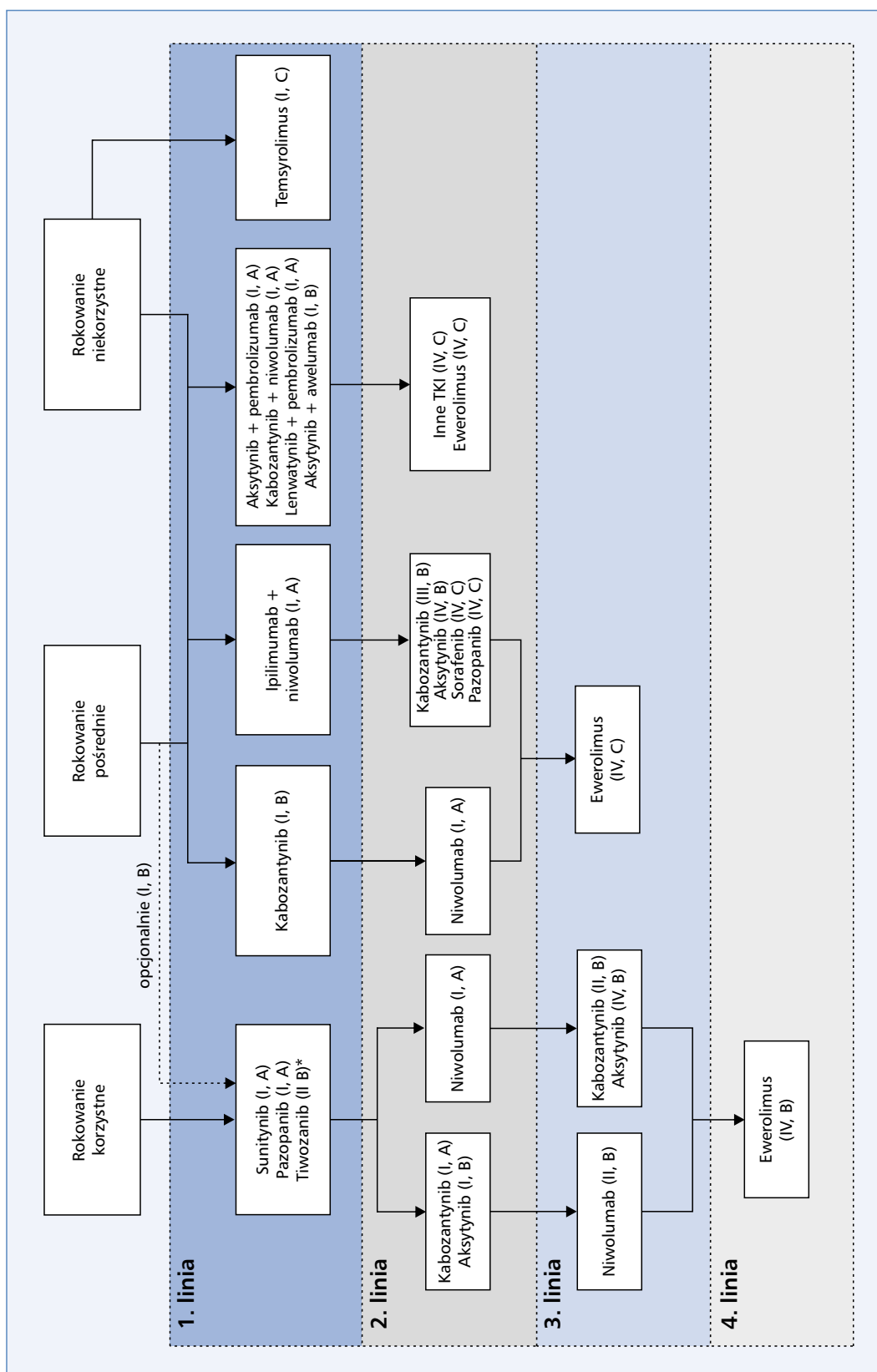
Znaczenie cytoredukcyjnej nefrektomii (CN) u chorych na uogólnionego RCC jest obecnie przedmiotem wielu dyskusji. Historycznie wykazano, że nefrektomia u chorych na uogólnionego RCC poddawanych immunoterapii opartej na IFN- α znamienne poprawia rokowanie, zmniejszając o ponad 30% względne ryzyko zgonu [102]. Fakt ten spowodował, że resekcja ogniska pierwotnego stała się standardowym postępowaniem u wszystkich chorych na RCC, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby. Tym samym w momencie rozpoczęcia badań nad terapiami celowanymi w leczeniu RCC absolutna większość chorych kwalifikowanych do tych badań przebyła zabieg nefrektomii o założeniu radykalnym lub cytoredukcyjnym. W związku z tym bardzo trudno było wnioskować, jaką wartość ma CN w dobie leczenia ukierunkowanego molekularnie. Analiza retrospektywna amerykańskiej Narodowej Bazy Danych Raka (*National Cancer Data Base*), obejmująca lata 2006–2013 [15,4 tys. chorych leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*), w tym 35% chorych poddanych CN], wykazała, że CN wiąże się ze znamionym zmniejszeniem względnego ryzyka zgonu o 55% (HR = 0,45; 95%CI 0,40–0,50) przy medianach OS wynoszących 17,1 miesiąca (chorzy po CN) wobec 7,7 miesiąca (chorzy bez CN) [103].



Rycina 1. Strategia postępowania u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC, *renal-cell cancer*). SBRT (*stereotactic body radiation therapy*) — radioterapia stereotaktyczna; SRS (*stereotactic radiosurgery*) — radiochirurgia stereotaktyczna

Do tej pory przeprowadzono tylko dwa prospektywne badania kliniczne (CARMENA i SURTIME) z niepełną rekrutacją, oceniające rolę CN u chorych na uogólnionego RCC otrzymujących sunitynib [104, 105]. Badanie CARMENA weryfikowało, czy leczenie systemowe bez poprzedzającej CN nie jest znamienne gorsze (*non-inferiority*) niż leczenie systemowe stosowane po CN. W badaniu tym uczestniczyło 450 chorych (grupa pośredniego i niekorzystnego rokowania wg MSKCC) losowo przydzielanych do ramienia eksperymentalnego z CN i sunitynibem lub do ramienia kontrolnego z samym sunitynibem. W ramieniu eksperymentalnym CN przeprowadzano w ciągu 4 tygodni od randomizacji, a sunitynib wdrażano w ciągu 3–6 tygodni po CN. W ramieniu kontrolnym sunitynib wdrażano w ciągu

3 tygodni od randomizacji. W populacji leczonej zgodnie z założeniami badania w ramieniu bez CN wykazano nieistotnie wyższą medianę OS (18,4 miesiąca) niż w ramieniu z CN (13,9 miesiąca), co spełniło założenie badania dotyczące *non-inferiority*. Z kolei w badaniu SURTIME porównywano wpływ natychmiastowej i odroczonej CN u chorych na RCC otrzymujących sunitynib w odniesieniu do 28-tygodniowego PFS. W badaniu tym, w populacji 99 chorych, nie wykazano istotnych różnic w stosunku do wskazanego parametru, wykazano jednak znamiennej redukcję względnego ryzyka zgonu u chorych poddanych odroczonej CN (HR = 0,57; 95% CI 0,34–0,95) przy medianach OS wynoszących 32,4 miesiąca (odroczonej CN) wobec 15 miesięcy (natychmiastowa CN). Podsumowując wyniki badań CARMENA



Rycina 2. Leczenie systemowe raka jasnokomórkowego w stadium zaawansowanym; *tylko dla chorych w grupie korzystnego rokowania; TKI (tyrosine kinase inhibitors) — inhibitory kinazy tyrozynowej

i SURTIME, można jednoznacznie uznać, że CN nie jest niezbędna u chorych na uogólnionego RCC. Jednak szczegółowa analiza badania CARMENA wskazuje, że niekorzystny wpływ CN na rokowanie jest szczególnie widoczny w grupie chorych z ≥ 2 czynnikami niekorzystnego rokowania wg IMDC [106]. W praktyce klinicznej oznacza to, że przy uwzględnieniu korzystnego wpływu CN na funkcje układu immunologicznego, przejawiającego się spontanicznymi remisjami lub długotrwałą stabilizacją choroby [107, 108], CN stanowi wartościową opcję u chorych w dobrym stanie sprawności z objawami związanymi z guzem nerki lub u chorych bez masywnego rozsiewu i objawów związanych z przerzutami.

7.3.3. Metastazektomia

Leczenie chirurgiczne lub radiochirurgia/radioterapia stereotaktyczna ognisk przerzutowych jest postępowaniem coraz częściej stosowanym w leczeniu onkologicznym chorych z oligometastatyczną chorobą nowotworową. Podstawowe założenie takiego postępowania to redukcja łącznej masy choroby, co powinno się przełożyć na poprawę rokowania chorych. Dodatkowo, w wielu przypadkach leczenie miejscowe może opóźnić moment wdrożenia lub zmiany strategii leczenia systemowego. Pierwsze wzmianki o metastazektomii (MX) w przebiegu RCC pojawiły się ponad 80 lat temu [109]. Chociaż do tej pory nie przeprowadzono badań klinicznych z randomizacją, na podstawie licznych badań obserwacyjnych przyjmuje się, że takie postępowanie może poprawić rokowanie chorych. W przeglądzie systematycznym 56 badań wykazano, że mediana OS w grupie chorych poddawanych MX wahała się w zakresie 36–142 miesięcy w porównaniu z chorymi niepoddawanych MX, u których wynosiła 8–27 miesięcy [110]. Przeprowadzenie MX wiązało się ze znamiennej (ponad 2-krotną) redukcją ryzyka zgonu (HR = 2,37; 95% CI 2,03–2,87). Najważniejszym czynnikiem prognostycznym była radykalność resekcji przerzutów. Innymi korzystnymi czynnikami rokowniczymi były: stan sprawności w skali ECOG 0–1, histologia jasnokomórkowa, stopień złośliwości wg ISUP 1–2, czas od nefrektomii do nawrotu > 12 miesięcy, obecność przerzutów w płucach, trzustce, wątrobie, tarczycy i nadnerczach. Najlepszym rokowaniem cechowali się chorzy z przerzutami ograniczonymi do płuc [110]. Radykalna MX przerzutów do płuc w porównaniu z postępowaniem nieradykalnym wiąże się ze znamiennej poprawą rokowania przy medianach OS wynoszących 69 miesięcy (radykalna MX) wobec 19 miesięcy (nieradykalna MX; $p < 0,00001$) oraz 5-letnim CSS wynoszącym, odpowiednio, 73,6% wobec 19% [111]. Nieznacznie gorsze wyniki chirurgicznej MX uzyskano w przypadkach przerzutów o nietypowej lub rzadkiej lokalizacji (skóra, mięśnie, gruczoły ślinowe, piers, nosogardło, żołądek). W codziennej praktyce trudno określić indywidualne wskazania do leczenia

operacyjnego przerzutów. Można jednak przyjąć, że przed wdrożeniem terapii systemowej chory powinien zostać poddany starannej ocenie pod kątem możliwości wykonania i korzyści związanych z MX.

Rekomendacje

- U chorych na RCC z ≤ 1 czynnikiem ryzyka wg IMDC i ≤ 2 narządami zajętymi przerzutami można rozważyć aktywny nadzór i odroczenie leczenia systemowego (II, B).
- U chorych na RCC z synchronicznymi przerzutami z ≤ 1 czynnikiem ryzyka wg IMDC należy rozważyć cytoredukcyjną nefrektomię (I, B).
- U chorych na RCC z synchronicznymi przerzutami z ≥ 2 czynnikami ryzyka wg IMDC cytoredukcyjna nefrektomia jest przeciwwskazana (I, B).
- U chorych na RCC z rozsiewem oligometastatycznym należy rozważyć chirurgiczną metastazektomię lub radiochirurgię (II, C).

7.3.4. Uzupełniające leczenie systemowe

Zasadność leczenia systemowego o założeniu uzupełniającym po doszczętnym leczeniu chirurgicznym u chorych na RCC była oceniana w licznych badaniach III fazy. Do badania III fazy PROTECT włączono chorych po leczeniu operacyjnym o założeniu radykalnym z powodu raka jasnokomórkowego nerki z cechą pT2 i wysokim stopniem złośliwości lub w stopniu zaawansowania \geq pT3 bądź pN1. Chorzy byli losowo przydzielani do ramion otrzymujących przez rok pazopanib lub placebo. W analizie pierwszorzędnego punktu końcowego nie wykazano znamiennego wpływu pazopanibu na czas do progresji choroby [112]. W badaniu ASSURE oceniono wpływ leczenia sorafenibem lub sunitynibem na DFS w odniesieniu do placebo. Do badania włączano chorych bez przerzutów odległych, po zabiegu radykalnym w stopniu zaawansowania pT1b G3–4 N0 (dopuszczano chorych z cechą N0 na podstawie badań obrazowych) oraz w wyższym stopniu zaawansowania miejscowego z każdym stopniem złośliwości i chorych po zabiegu radykalnym, u których stwierdzano obecność przerzutów w węzłach chłonnych. Nie wykazano istotnych różnic w DFS dla żadnej z grup [113]. Jedynym pozytywnym badaniem w leczeniu uzupełniającym ccRCC pozostaje badanie III fazy S-TRAC, w którym chorzy otrzymywali przez rok sunitynib lub placebo. Do badania włączono 615 chorych, u których po operacji radykalnej stwierdzono cechę pT3 lub zajęcie węzłów chłonnych. Mediana czasu DFS wynosiła 6,8 roku w grupie leczonej sunitynibem i 5,6 roku w grupie placebo, co przekładało się na znamienne zmniejszenie względnego ryzyka nawrotu choroby lub zgonu o 24% (HR = 0,76; $p = 0,03$) [114]. W podsumowaniu badań nad efektywnością TKI w leczeniu uzupełniającym należy zwrócić uwagę na odmiennie kryteria kwalifikowania chorych

w poszczególnych badaniach. Jednak tymi różnicami i odmiennością w metodologii oceny badań obrazowych trudno jest w pełni wytłumaczyć sprzeczne wyniki badań ASSURE i S-TRAC. Ze względu na te wątpliwości Europejska Agencja Medyczna wobec znaczącej toksyczności leczenia TKI nie zarejestrowała żadnego leku z tej grupy do leczenia uzupełniającego ccRCC.

7.3.5. Leczenie pierwszej linii chorych na jasnokomórkowego RCC

7.3.5.1. Inhibitory kinaz tyrozynowych VEGFR

W przypadku chorych na przerzutowego RCC istnieje wiele metod leczenia systemowego o potwierdzonej skuteczności. Ocenę badań utrudnia niejednolite stosowanie kryteriów prognostycznych (wcześniej — kryteria MSKCC, później — kryteria IMDC) — obie skale wyróżniają trzy grupy rokownicze, ale nieco odmiennie kryteria powodują różnice w zakresie charakterystyki chorych w poszczególnych badaniach. Ponadto, różnie przedstawiały się kryteria doboru pod względem typu histologicznego. Jedynie w badaniu nad efektywnością temsyrolimusu dopuszczano udział chorych z nowotworami innymi niż rak jasnokomórkowy; pozostałe badania wskazywały na konieczność stwierdzenia utkania jasnokomórkowego, jednak już objętość tego utkania na tle całości guza była zróżnicowana w poszczególnych badaniach. Dodatkowo, w części badań wymagane było usunięcie guza pierwotnego, a w innych wystarczało jedynie potwierdzenie rozpoznania histologicznego. Wobec dyskusji nad rolą nefrektomii w uogólnionym RCC wymienione różnice zdecydowanie utrudniają porównanie wyników poszczególnych badań. Ponadto, dopuszczenie w badaniach zmiany leczenia chorych z grupy komparatora po progresji i stosowania leku eksperymentalnego (procedura *crossover*) znacznie komplikuje wnioskowanie dotyczące wpływu nowego leczenia na OS.

W starszych badaniach nad efektywnością leczenia systemowego komparatorem był IFN- α — pierwszy lek o udowodnionej efektywności w leczeniu chorych na przerzutowego RCC, obecnie jednak mający znaczenie historyczne. W aktualnie prowadzonych badaniach nad leczeniem pierwszej linii komparatorem jest zwykle sunitynib — lek, który jako pierwszy okazał się bardziej skuteczny od IFN- α .

W badaniu III fazy AVOREN porównywano skojarzenie bewacyzumabu i IFN- α z monoterapią INF- α w przerzutowym ccRCC. Mediana PFS zwiększyła się z 5,4 miesiąca w przypadku IFN- α do 10,2 miesiąca w przypadku zastosowania skojarzenia bewacyzumabu z IFN- α . Mediana OS w tym badaniu nie różniła się istotnie dla obu grup chorych, jednak w badaniu AVOREN dopuszczano stosowanie bewacyzumabu + IFN- α po progresji na IFN- α [115].

Monoterapia sunitynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego RCC została porównana z IFN- α w badaniu III fazy, do którego kwalifikowano chorych po leczeniu chirurgicznym guza pierwotnego z dominującym utkaniem jasnokomórkowym, z grupy o rokowaniu korzystnym i pośrednim w skali MSKCC. Całkowite przeżycie było dłuższe u chorych leczonych sunitynibem (26,4 miesiąca) w porównaniu z przyjmującymi INF- α (21,8 miesiąca) pomimo zastosowania leczenia sunitynibem u chorych z progresją w grupie leczonej pierwotnie INF- α . Mediana PFS wyniosła 11 miesięcy dla sunitynibu w porównaniu z 5 miesiącami dla IFN- α , co także było istotne statystycznie. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 47% dla sunitynibu i 12% dla IFN- α . Wszystkie obserwowane różnice były istotne statystycznie [116]. Wyniki tego badania ostatecznie spowodowały, że monoterapia IFN- α w leczeniu ccRCC przestała być rekomendowana, a sunitynib stał się pierwszym TKI stosowanym w leczeniu pierwszej linii. Kolejnym TKI stosowanym w pierwszej linii leczenia stał się pazopanib. Lek ten został porównany z sunitynibem w ramach badania III fazy COMPARTZ o założeniu *non-inferiority*. W badaniu tym wykazano, że pazopanib nie jest znamienne gorszy od sunitynibu w odniesieniu do PFS i OS. Autorzy badania podnosili kwestię lepszej tolerancji leczenia pazopanibem [117], co w pewnym zakresie potwierdzono w badaniu PISCES, w którym porównano preferencje chorych dotyczące leczenia. Chorzy preferowali pazopanib (70% wobec 22%) z powodu mniejszej objawowej toksyczności związanej z tym lekiem [118]. Pazopanib jest zarejestrowany w Europie w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych z zaawansowanym RCC oraz w leczeniu chorych, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego RCC.

Tiwozanib porównano z sorafenibem w badaniu III fazy u chorych na zaawansowanego ccRCC. Zastosowany komparator — sorafenib — budzi wątpliwości, ponieważ żadne badanie III fazy nie wykazało, by był skuteczniejszy od IFN- α w pierwszej linii leczenia. Chociaż mediana PFS w pierwszej linii była znamienne lepsza dla tiwozanibu niż dla sorafenibu (12,7 miesiąca wobec 9,1 miesiąca), nie zaobserwowano znamienych różnic w OS [119]. Zaskoczeniem okazał się fakt, że mediana OS była większa dla sorafenibu (29,3 miesiąca) niż dla tiwozanibu (28,8 miesiąca) — HR = 1,245; 95% CI 0,954–1,624; p = 0,105. Istnieje prawdopodobieństwo, że brak istotnych różnic w zakresie OS mógł być spowodowany konstrukcją badania i możliwością zastosowania tiwozanibu u chorych z progresją w trakcie leczenia sorafenibem (z opcji cross-over skorzystało 61% chorych w ramieniu kontrolnym). Dodatkowo, obserwowano znaczące różnice w zakresie częstości stosowania dalszego leczenia celowanego po zakończeniu udziału w badaniu pomiędzy ramionami (63% w ramieniu z sorafenibem wobec 13% w ramieniu z tiwozanibem). Analizy podgrup badania

III fazy wskazują, że najwyższą korzyść z zastosowania tiwozanibu odnoszą chorzy z rozpoznaniem ccRCC należący do grupy korzystnego rokowania według MSKCC poddani wcześniej resekcji guza pierwotnego [120]. Tiwozanib jest zarejestrowany w leczeniu pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego RCC.

W badaniu III fazy porównującym aksytynib z soraftenibem w pierwszej linii leczenia w przerzutowym jasnokomórkowym RCC nie wykazano istotnej różnicy w medianie PFS między grupami leczenia — w efekcie nie zarejestrowano aksytynibu w tym wskazaniu [121].

W badaniu II fazy CABOSUN, obejmującym 157 chorych na zaawansowanego RCC z pośrednim i wysokim ryzykiem wg IMDC, porównano w pierwszej linii leczenia kabozantynib i sunitynib. Kabozantynib zwiększył medianę PFS o 3,2 miesiąca (odpowiednio: 8,6 miesiąca wobec 5,3 miesiąca), co przełożyło się na znamienne zmniejszenie względnego ryzyka progresji lub zgonu o 52% (HR = 0,48; 95% CI 0,31–0,75). Odsetek obiektywnych odpowiedzi i korzyści klinicznych wyniósł, odpowiednio, 20% i 75% dla kabozantynibu w porównaniu z 9% i 47% dla sunitynibu. Wczesne progresje choroby wystąpiły u 18% chorych leczonych kabozantynibem wobec 29% dla sunitynibu. W badaniu CABOSUN nie wykazano jednak poprawy OS po zastosowaniu kabozantynibu w odniesieniu do sunitynibu. Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia występowały z porównywalną częstością dla kabozantynibu i sunitynibu. Ze względu na ograniczenia analiz statystycznych w ramach badania II fazy dowody są słabszej jakości, a korzyść wykazano wyłącznie w odniesieniu do PFS oraz odpowiedzi obiektywnych [122].

7.3.5.2. Inhibitor kinazy mTOR

Temsirolimus — inhibitor kinazy serynowo-treoni nowej mTOR (*mammalian target of rapamycin kinase*) — był oceniany w badaniu III fazy u chorych na zaawansowanego RCC (także o histologii innej niż ccRCC), o rokowaniu niekorzystnym wg skali MSKCC. Chorych przydzielano losowo do trzech ramion otrzymujących: (i) temsirolimus w monoterapii, (ii) IFN- α w monoterapii lub (iii) skojarzenie temsirolimusu z IFN- α . Chorzy otrzymujący temsirolimus uzyskiwali znamienne lepsze mediany OS i PFS niż chorzy w pozostałych ramionach. Mediany PFS i OS wynosiły, odpowiednio: 5,5 miesiąca, 4,7 miesiąca i 3,1 miesiąca oraz 10,9 miesiąca, 8,4 miesiąca i 7,3 miesiąca dla temsirolimusu, IFN- α oraz temsirolimusu z IFN- α [123]. Na podstawie tego badania temsirolimus został zarejestrowany w leczeniu pierwszej linii u chorych na zaawansowanego RCC, u których występują co najmniej 3 czynniki ryzyka wg MSKCC.

7.3.5.3. Inhibitory punktów kontrolnych

W badaniu CheckMate 214 dwulekowa immunoterapia inhibitorami punktów kontrolnych (ICI, *immune checkpoint inhibitor*): receptora programowanej śmierci

(PD-1, *programmed death receptor 1*) (niwolumab) i antygeny 4 limfocytów T cytotoksycznych (CTLA-4, *cytotoxic T cell antigen 4*) (ipilimumab) została porównana z leczeniem sunitynibem u chorych na przerzutowego RCC zawierającego komponentę jasnokomórkową. W badaniu wykazano, że immunoterapia jest znamienne bardziej efektywna w przypadku chorych o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym wg skali IMDC (77% biorących udział w badaniu), przy czym analiza podgrup potwierdziła te wyniki dla rokowania zarówno pośredniego, jak i niekorzystnego [124]. Dla chorych o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym (rozpatrywanych łącznie) mediany PFS były podobne i wynosiły 8,2 miesiąca (immunoterapia) i 8,4 miesiąca (sunitynib), ale zastosowanie immunoterapii przełożyło się na znamienne zmniejszenie ryzyka progresji o 23% (HR = 0,77; 95% CI 0,65–0,90). W populacji o niekorzystnym i pośrednim rokowaniu wg IMDC odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 42% i 27%, a odsetek całkowitych odpowiedzi 9% i 1%, odpowiednio dla immunoterapii i sunitynibu. Mediana OS w ramieniu z immunoterapią nie została osiągnięta, a w ramieniu z sunitynibem wynosiła 26,6 miesiąca, co przełożyło się na znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem o 34% (HR = 0,66; 95% CI 0,54–0,80). Jakość życia chorych poddawanych immunoterapii była istotnie lepsza od jakości życia chorych otrzymujących sunitynib. Poprawa rokowania po zastosowaniu immunoterapii występowała niezależnie od ekspresji liganda dla receptora PD-1 (PD-L1) [125]. Opóźnienie w rejestracji leczenia przez Europejską Agencję Medyczną wynikało z niejasnej roli ipilimumabu w skojarzeniu z inhibitorem PD-1 i zgodnie z zaleceniem prowadzone jest badanie porównujące bezpośrednio wartość niwolumabu stosowanego wyłącznie lub z ipilimumabem. Ostatecznie na podstawie badania niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem został zarejestrowany w Europie do leczenia pierwszej linii zaawansowanego RCC u dorosłych chorych z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

7.3.5.4. Inhibitory punktów kontrolnych w skojarzeniu z inhibitorami kinaz

W badaniu III fazy Keynote-426 w pierwszej linii leczenia porównano skojarzenie aksytynibu i pembrolizumabu z monoterapią sunitynibem u chorych na zaawansowanego ccRCC. W badaniu wykazano, że szacowany odsetek chorych, którzy żyli po 12 miesiącach, wyniósł 89,9% w ramieniu ze skojarzeniem pembrolizumabu i aksytynibu oraz 78,3% w ramieniu z sunitynibem. Odpowiednie szacunki dla 18 miesięcy OS wyniosły 82,3% i 72,1%. Mediana OS nie została osiągnięta w żadnej grupie. Skojarzenie pembrolizumabu i aksytynibu wiązało się ze znamionym zmniejszeniem względnego ryzyka zgonu o 47% w porównaniu z sunitynibem (HR = 0,53; 95% CI 0,38–0,74). Mediana PFS wynosiła 15,1 miesiąca w grupie eksperymentalnej i 11,1 miesiąca w grupie su-

nitynibu, co przełożyło się na znamienne zmniejszenie względnego ryzyka progresji o 31% (HR = 0,69; 95% CI 0,57–0,84). Korzyści ze stosowania pembrolizumabu i aktytynibu w odniesieniu do OS i PFS zaobserwowano we wszystkich kategoriach ryzyka wg IMDC (jednak tylko w grupach o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym różnice te były istotne statystycznie), niezależnie od ekspresji PD-L1 [126]. Na podstawie tego badania pembrolizumab w skojarzeniu z aktytynibem został zarejestrowany do leczenia pierwszej linii chorych na zaawansowanego ccRCC.

W kolejnym badaniu III fazy porównano w pierwszej linii leczenia efektywność aktytynibu w skojarzeniu z awelumabem oraz sunitynibu u chorych na przerzutowego RCC z obecną komponentą jasnokomórkową. Wykazano, że mediana PFS wyniosła 13,8 miesiąca w grupie leczonej awelumabem i aktytynibem w porównaniu z 8,4 miesiąca u chorych otrzymujących sunitynib (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,69). Wśród chorych w całej populacji z korzystnym, średnim i niskim ryzykiem wg IMDC, którzy otrzymywali awelumab z aktytynibem, odpowiednio 68,1%, 51,3% i 30,6% uzyskało obiektywne odpowiedzi w porównaniu z 37,5%, 25,4% i 11,3% chorych, którzy otrzymali sunitynib. Brak jest danych odnośnie do OS w tym badaniu [127]. W Europie awelumab jest zarejestrowany w skojarzeniu z aktytynibem w leczeniu pierwszej linii u dorosłych chorych na zaawansowanego RCC.

W badaniu III fazy CheckMate 9ER skojarzenie kabozantynibu i niwolumabu porównano z sunitynibem w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego RCC zawierającego komponentę jasnokomórkową. Mediana PFS wyniosła 16,6 miesiąca w ramieniu z terapią skojarzoną oraz 8,3 miesiąca w ramieniu z sunitynibem, co przełożyło się na znamiennej redukcję względnego ryzyka progresji lub zgonu o 49% (HR = 0,51; 95% CI 0,41–0,64) [128]. W dostępnych obecnie analizach OS, pomimo nieosiągnięcia median OS w żadnym z ramion, obserwuje się znamiennej redukcję względnego ryzyka zgonu o 40% (HR = 0,60; 95% CI 0,40–0,89). Skojarzenie kabozantynibu z niwolumabem zwiększa znamienne (dwukrotnie) odsetek obiektywnych odpowiedzi w porównaniu do sunitynibu — odpowiednio 55,7% wobec 27,1%, (odpowiedzi całkowite 8,0% wobec 4,6%). Odsetek chorych z progresją choroby w pierwszej ocenie wyniósł 5,6% w ramieniu z terapią skojarzoną wobec 13,7% w ramieniu kontrolnym [129]. Kolejną aktywną strategią terapeutyczną w pierwszej linii leczenia RCC jest skojarzenie lenwatynibu z pembrolizumabem. Badanie III fazy CLEAR 1069 objęło chorych na RCC z obecnością komponenty jasnokomórkowej niepoddawanych wcześniejszemu leczeniu systemowemu. Chorych w stosunku 1:1:1, losowo przydzielano do trzech ramion — lenwatynib + pembrolizumab, lenwatynib + ewerolimus, oraz sunitynib. Skojarzenie lenwatynibu z pembrolizumabem wiązało się z zna-

miennym zmniejszeniem względnego ryzyka progresji lub zgonu w porównaniu do sunitynibu o 61% (HR dla PFS = 0,39 przy 95% CI 0,32–0,49). W odniesieniu do OS — w żadnym z ramion badania nie osiągnięto mediany, jednak wstępne dane wskazują na znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu w ramieniu lenwatynib + pembrolizumab w porównaniu z sunitynibem o 34% (HR = 0,66; 95% CI 0,49–0,88). Skojarzenie lenwatynibu z pembrolizumabem wiązało się z dwukrotnym wzrostem odsetka obiektywnych odpowiedzi (71% w tym 16,1% całkowitych) w porównaniu z sunitynibem (36,2% w tym 4,2% całkowitych). Ramię ze skojarzeniem ewerolimusu z lenwatynibem okazało się znamienne lepsze niż ramię z sunitynibem w odniesieniu do PFS i ORR, jednak aktywność tego skojarzenia wydaje się być znacznie mniejsza niż skojarzenia pembrolizumabu z lenwatynibem [130].

Rekomendacje

- U chorych po radykalnym chirurgicznym usunięciu raka nerkowokomórkowego nie zaleca się systemowego leczenia uzupełniającego (I, A).
- Leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu z interferonem- α nie poprawia czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z samym interferonem- α i nie jest postępowaniem z wyboru (I, C).
- Sunitynib i pazopanib są lekami o porównywalnej aktywności u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z grupy o dobrym i pośrednim rokowaniu (I, A).
- Sunitynib i pazopanib stanowią opcję w leczeniu chorych o pośrednim rokowaniu w przypadku braku dostępu do kabozantynibu, immunoterapii lub immunoterapii skojarzonej z inhibitorami kinaz (I, B)
- Aktytynib w monoterapii nie powinien być stosowany w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (I, A).
- Tiwozanib, z uwagi na korzystny profil bezpieczeństwa, stanowi opcję leczenia pierwszej linii u chorych na jasnokomórkowego RCC z grupy o korzystnym rokowaniu (II, B)
- Kabozantynib jest bardziej aktywny niż sunitynib w leczeniu chorych na jasnokomórkowego raka nerki z grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji, ale nie udowodniono wpływu na czas całkowitego przeżycia (I, A).
- Zastosowanie kabozantynibu powinno być rozważane u chorych na raka jasnokomórkowego nerki z grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania z przeciwwskazaniami do terapii opartych na inhibitorach punktów kontrolnych, szczególnie w przypadku konieczności uzyskania szybkiej odpowiedzi (I, B).
- Temsyrolimus poprawia rokowanie chorych na raka nerkowokomórkowego należących do grupy

niekorzystnego rokowania, jednak korzyści kliniczne są bardzo ograniczone w porównaniu z innymi terapiami (I, C).

- Zastosowanie skojarzenia niwolumabu i ipilimumabu u chorych na raka nerkowokomórkowego należących do grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania znamienne poprawia rokowanie w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji i całkowitego w porównaniu z sunitynibem (I, A).
- Skojarzenie pembrolizumabu z aksytynibem (I, A), niwolumabu z kabozantynibem (I, A) oraz pembrolizumabu z lenwatinibem (I, A) w porównaniu do sunitynibu u chorych na raka nerkowokomórkowego znamienne poprawia rokowanie w zakresie przeżycia wolnego od progresji i całkowitego, jednocześnie wiążąc się z bardzo niskim ryzykiem braku korzyści z zastosowanego leczenia.
- Skojarzenie pembrolizumabu z aksytynibem oraz niwolumabu z kabozantynibem w grupie chorych o korzystnym rokowaniu ma aktywność porównywalną z monoterapią TKI (II, B).

7.3.6. Leczenie drugiej linii chorych na jasnokomórkowego RCC

Historycznie leczenie drugiej linii było rozważane wyłącznie u chorych na zaawansowanego ccRCC po niepowodzeniu zastosowania cytokin (np. IFN- α). Lekami charakteryzującymi się znamienne aktywnością w porównaniu z placebo w odniesieniu do PFS — ale nie OS — były sorafenib, pazopanib i aksytynib. Należy pamiętać, że cytokiny, które nie są już praktycznie stosowane u chorych na RCC, charakteryzują się zupełnie innym mechanizmem działania niż ICI. W związku z tym ekstrapolacja danych dotyczących aktywności TKI stosowanych po cytokinach na ich przydatność po stosowaniu ICI jest nieuzasadniona.

7.3.6.1. Leczenie po inhibitorach kinaz tyrozynowych

Pierwszym lekiem o udowodnionej aktywności u chorych po niepowodzeniu leczenia TKI był ewerolimus, który jest inhibitorem kinazy mTOR. W badaniu III fazy RECORD-1 u chorych po niepowodzeniu terapii sunitynibem i/lub sorafenibem ewerolimus w porównaniu z placebo znamienne zwiększył medianę PFS o 3 miesiące (4,9 miesiąca wobec 1,9 miesiąca), redukując względne ryzyko progresji o 67% (HR = 0,33; $p < 0,001$) [131]. W badaniu tym nie zaobserwowano jednak istotnej korzyści z zastosowania ewerolimusu w odniesieniu do OS (badanie zakładało podanie leku aktywnego po progresji w trakcie przyjmowania placebo). Choć stosowanie leku wiązało się z działaniami niepożądanymi, to nie wykazano istotnych różnic pod względem parametrów jakości życia chorych. Pierwszym TKI o wyraźnej aktywności w leczeniu II linii po niepowodzeniu terapii TKI był aksytynib. W badaniu III fazy aksytynib w porównaniu z sorafenibem pozwolił

na znamienne zwiększenie mediany PFS z 5,7 miesiąca do 8,3 miesiąca, co przełożyło się na 35-procentową redukcję względnego ryzyka progresji (HR = 0,65; $p < 0,0001$). Nie zaobserwowano jednak znamienych różnic w odniesieniu do OS (mediany, odpowiednio, 19,2 miesiąca oraz 20,1 miesiąca) [132].

Istotny postęp w leczeniu drugiej linii chorych na RCC nastąpił w momencie pojawienia się niwolumabu i kabozantynibu. Oba leki, w równoległe prowadzonych badaniach klinicznych, po raz pierwszy w historii umożliwiły znamienne poprawę OS chorych na ccRCC po niepowodzeniu terapii TKI w porównaniu z aktywnym komparatorem, którym był ewerolimus [133, 134]. W badaniu Check-Mate 025 zastosowanie niwolumabu w porównaniu z ewerolimusem przełożyło się na znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu o 27% (HR = 0,73; 95% CI 0,62–0,85) bez istotnego wpływu na PFS (HR = 0,88; $p = 0,11$). Niwolumab pozwolił również na uzyskanie korzyści klinicznych u 60% chorych z odsetkiem obiektywnych odpowiedzi na poziomie 26%, jednak u ponad 1/3 chorych (35%) nie zaobserwowano żadnych korzyści z zastosowania niwolumabu (progresja choroby przy pierwszej ocenie) [134]. Zastosowanie niwolumabu wiązało się z występowaniem typowych działań niepożądanych, związanych z aktywacją mechanizmów autoimmunologicznych, ale jakość życia chorych była wyraźnie lepsza w porównaniu do ewerolimusu [135].

Z kolei zastosowanie kabozantynibu w ramach badania METEOR w porównaniu z ewerolimusem wiązało się ze znamienne redukcją ryzyka zarówno zgonu — o 30% (HR = 0,70; 95% CI 0,58–0,85), jak i progresji — o 42% (HR = 0,58; 95% CI 0,45–0,75) [133]. Kabozantynib pozwolił na uzyskanie korzyści klinicznych u 87% chorych z odsetkiem obiektywnych odpowiedzi na poziomie 24%, a tylko niecałe 10% chorych nie odnosiło żadnej korzyści z zastosowania tego leku. Klinicznie istotne działania niepożądane kabozantynibu dotyczyły przede wszystkim występowania biegunek, o częstotliwości i nasileniu wyraźnie większych niż w przypadku przyjmowania innych TKI. Z kolei profil innych działań niepożądanych można uznać za typowy dla leków tej klasy. Pomimo częstszego występowania działań niepożądanych w ramieniu otrzymującym kabozantynib jakość życia chorych leczonych tym lekiem nie różniła się istotnie w odniesieniu do ewerolimusu. Dodatkowo, czas do istotnego pogorszenia jakości życia chorych był istotnie dłuższy w przypadku kabozantynibu [136].

Obecnie lekami z wyboru w leczeniu drugiej linii chorych na zaawansowanego ccRCC są niwolumab i kabozantynib. Oba leki znamienne poprawiają rokowanie chorych, a lek należy wybierać rozważnie z uwzględnieniem potencjalnych korzyści i zagrożeń. Na podstawie analiz podgrup badania z niwolumabem stwierdzono, że lek ten jest aktywny u chorych należących do grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania wg IMDC. Z uwagi na fakt, że nie wykazał istotnego

wpływu na PFS, a ponad 30% chorych nie odnieśli żadnej korzyści z jego zastosowania, stanowi optymalny wybór u chorych bez cech wyniszczenia, bezobjawowych lub skąpoobjawowych, bez zagrożenia kryzą narządową, nieotrzymujących antybiotykoterapii w ciągu miesiąca poprzedzającego leczenie. Z kolei kabozantynib wydaje się lepszą opcją w ramach leczenia drugiej linii u chorych z grupy korzystnego i pośredniego rokowania wg IMDC, z objawami i dużym zaawansowaniem choroby oraz wymagających szybkiej i głębokiej odpowiedzi na leczenie.

7.3.6.2. Leczenie po immunoterapii niwolumabem i ipilimumabem

Ze względu na brak perspektywnych badań klinicznych oceniających skuteczność systemowego leczenia chorych otrzymujących nowoczesną immunoterapię opartą na skojarzeniu ipilimumabu i niwolumabu optymalnym postępowaniem wydaje się zastosowanie kabozantynibu. W analizach retrospektywnych badania METEOR wykazano, że kabozantynib charakteryzował się większą aktywnością niż ewerolimus u chorych otrzymujących w ramach wcześniejszej linii leczenia immunoterapię opartą na ICI.

7.3.6.3. Leczenie po immunoterapii skojarzonej z inhibitorem kinaz tyrozynowych

Brak jest obecnie jakichkolwiek dowodów wskazujących na skuteczność jakiegokolwiek formy leczenia systemowego u chorych na RCC po niepowodzeniu terapii opartej na skojarzeniu ICI i TKI (np. pemrolizumab i aksytynib). W związku z tym postępowaniem z wyboru jest kwalifikacja chorych otrzymujących wcześniej takie leczenie do badań klinicznych. W przypadku braku możliwości kwalifikacji chorych do badań klinicznych do rozważenia pozostaje zastosowanie innych TKI (szczególnie kabozantynibu, jeżeli nie był stosowany w ramach leczenia skojarzonego) lub ewerolimusu.

Rekomendacje

- Lekami z wyboru w drugiej linii leczenia jasnokomórkowego raka nerki są kabozantynib i niwolumab (I, A).
- Chorzy, którzy w pierwszej linii otrzymali inhibitor wielokinazowy (sunitynib, pazopanib), w drugiej linii powinni otrzymać kabozantynib (I, A) lub niwolumab (I, A).
- Chorzy, którzy w pierwszej linii otrzymali niwolumab z ipilimumabem, w drugiej linii powinni otrzymać kabozantynib (III, B) lub aksytynib (IV, B).
- U chorych, którzy w pierwszej linii otrzymali skojarzenie immunoterapii i inhibitora kinazy tyrozynowej, w drugiej linii można rozważyć zastosowanie innego TKI (jeżeli nie był stosowany w ramach leczenia skojarzonego) lub ewerolimusu (IV, C).
- Zastosowanie kabozantynibu w drugiej linii leczenia wiąże się z najmniejszym ryzykiem niepowodzenia terapii (I, C).

7.3.7. Leczenie trzeciej linii chorych na jasnokomórkowego RCC

Leczenie trzeciej linii powinno być rozważane u chorych w dobrym stanie ogólnym i z zachowaną wydolnością narządową, u których nie stwierdza się przeciwwskazań do leczenia systemowego. Postępowanie to wpływa na wydłużenie OS [137, 138]. Korzyści wynikające z zastosowania czwartej i kolejnych linii leczenia są ograniczone [139–141] i takie postępowanie można rozważać jedynie u wybranych chorych. Wybór odpowiedniej strategii terapeutycznej zależy od sytuacji klinicznej oraz rodzaju i tolerancji wcześniej stosowanego leczenia. Preferowane jest włączanie chorych do badań klinicznych.

7.3.7.1. Leki ukierunkowane molekularnie

W badaniu III fazy, w którym porównywano skuteczność kabozantynibu i ewerolimusu po niepowodzeniu leczenia antyangiogenego, 29% chorych otrzymało wcześniej dwie lub więcej linii leczenia (w tym blisko 5% również ICI). W tej grupie stwierdzono znamienne wyższą skuteczność kabozantynibu — redukcja względnego ryzyka progresji wyniosła 49% (HR = 0,51; 0,35–0,74) [133]. Aktywność kabozantynibu w trzeciej i kolejnych liniach leczenia, w tym także po wcześniejszym zastosowaniu ICI, wykazano też w badaniach retrospektywnych [142, 143]. Z kolei w badaniu GOLD potwierdzono aktywność sorafenibu w trzeciej linii leczenia w populacji chorych leczonych wcześniej TKI-VEGFR oraz ewerolimusem. Zastosowanie sorafenibu wiązało się z redukcją masy nowotworu u 46% chorych, a u 4% leczonych stwierdzono odpowiedź obiektywną [144].

W populacji włączonej do wspomnianego już badania RECORD-1 26% chorych otrzymało wcześniej dwie linie leczenia TKI-VEGFR (sunitynib oraz sorafenib) [131]. Zastosowanie ewerolimusu wiązało się z wydłużeniem PFS w porównaniu z placebo (mediana, odpowiednio, 4 miesiące oraz 1,8 miesiąca). Jednak jeśli weźmie się pod uwagę niższą aktywność ewerolimusu w odniesieniu do kabozantynibu oraz niwolumabu, racjonalne wydaje się jego zastosowanie u chorych po niepowodzeniu terapii sekwencyjnej z wykorzystaniem powyższych leków lub w przypadku braku możliwości zastosowania wspomnianych leków.

7.3.7.2. Immunoterapia

Obecnie jedynym ICI zarejestrowanym w leczeniu chorych na zaawansowanego RCC po niepowodzeniu wcześniejszej terapii jest niwolumab. We wspomnianym już badaniu rejestracyjnym Check-Mate 025 28% chorych otrzymywało niwolumab w ramach leczenia trzeciej linii [134]. W tej grupie stwierdzono zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 11% (HR = 0,89; 95% CI 0,61–1,29), natomiast w analizie *post-hoc* danych z powyższego badania zaobserwowano redukcję ryzyka zgonu o 35% (HR = 0,65; 95% CI 0,43–0,99) [145].

W przypadku leczenia czwartej lub kolejnych linii decyzja dotycząca wyboru strategii terapii powinna być podejmowana indywidualnie, z uwzględnieniem wcześniejszego postępowania, odpowiedzi na leczenie oraz jego tolerancji (w tym przetrwałych powikłań wcześniejszego leczenia). Dopuszczalne jest zastosowanie ewerolimusu, innego niż wcześniej stosowane TKI-VEGFR lub ponowne wykorzystanie TKI-VEGFR w przypadku efektywności takiego leczenia w przeszłości. Nie zaleca się ponownego stosowania immunoterapii.

Rekomendacje

- Leczenie trzeciej linii powinno być rozważane u chorych na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki w dobrym stanie ogólnym, bez przeciwwskazań do leczenia systemowego (III, A).
- Decyzja dotycząca zastosowania czwartej lub kolejnych linii leczenia powinna być podejmowana indywidualnie (IV, C).
- Chorzy na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym stosowaniu inhibitorów wielokinazowych powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii niwolumab (I, B).
- Chorzy na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej i niwolumabem powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii kabozantynib (II, B).
- U chorych na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po leczeniu inhibitorem wielokinazowym oraz ewerolimusem w leczeniu trzeciej linii można zastosować sorafenib (I, B), kabozantynib (IV, B) lub niwolumab (IV, B).
- Chorzy na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym leczeniu ipilimumabem z niwolumabem, a następnie inhibitorem wielokinazowym powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii kabozantynib (IV, B).
- Chorzy na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym leczeniu ipilimumabem z niwolumabem, a następnie kabozantynibem powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii ewerolimus (IV, C).
- Chorzy na uogólnionego jasnokomórkowego raka nerki po sekwencyjnym leczeniu z użyciem skojarzenia inhibitora wielokinazowego i immunoterapii, a następnie kabozantynibu powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii ewerolimus (IV, C).

7.3.8. Leczenie chorych na niejasnokomórkowego zaawansowanego RCC

Dane dotyczące efektywności leczenia systemowego zaawansowanych RCC o histologii innej niż jasnokomórkowa (nie-ccRCC) są ograniczone. Z powodu relatywnie rzadkiego występowania ich reprezentacja w populacjach chorych włączonych do prospektywnych badań klinicznych III fazy była niewielka bądź proto-

koły całkowicie wykluczały możliwość ich rekrutacji. Z tego względu w przypadkach nie-ccRCC wskazane jest kwalifikowanie chorych do kontrolowanych badań klinicznych. Współczesna wiedza dotycząca skuteczności dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu nie-ccRCC opiera się przede wszystkim na wynikach małych badań prospektywnych lub na analizie podgrup większych badań, które z reguły oceniały efektywność TKI lub inhibitorów kinazy serynowo-treoninowej [146, 147].

Najwięcej danych w populacji chorych z nie-ccRCC dotyczy stosowania sunitynibu. Z uwagi na konstrukcję tych badań oraz ich założenia statystyczne uzyskane wyniki nie mogły dostarczyć jednoznacznych odpowiedzi dotyczących skuteczności testowanych leków u chorych na nie-ccRCC; obserwowano w nich trend sugerujący przewagę sunitynibu nad ewerolimusem. Dane te potwierdzono w przeprowadzonych następnie badaniach rozszerzonego dostępu, kolejnych analizach retrospektywnych oraz analizie podgrup w procesie rejestracyjnym dla temsyrolimusu.

Dostępne dane sugerują także skuteczność innych leków ukierunkowanych molekularnie (ewerolimus, sorafenib, pazopanib i temsyrolimus), przy czym do większości badań włączano wyłącznie chorych na brodawkowatego lub chromofobowego RCC. Ostatnio opublikowane wyniki prospektywnych badań klinicznych z zastosowaniem ICI układu immunologicznego sugerują aktywność kliniczną tej formy immunoterapii u chorych na nie-ccRCC wcześniej poddanych innej formie leczenia.

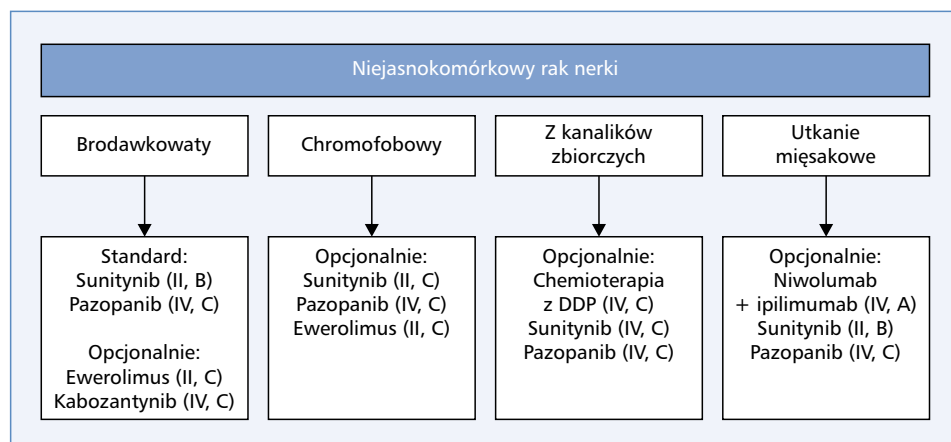
Algorytm leczenia systemowego pierwszej linii stworzony na podstawie wyżej omówionych badań i zgodny z zaleceniami ESMO przedstawia rycina 3.

Współcześnie brak jest danych, na których można by oprzeć zalecenia dotyczące drugiej linii leczenia systemowego raków nie-ccRCC. Niemniej dla występującego najczęściej brodawkowatego RCC akceptowalne jest zastosowanie leków jak w przypadku rozpoznania ccRCC.

Inhibitory cMET wykazały aktywność w guzach brodawkowatych ze stwierdzoną mutacją lub amplifikacją genu *CMET* [148]. Z kolei kryzotynib oraz inne inhibitory cMET mogą stanowić w przyszłości istotną alternatywę dla klasycznych TKI o aktywności antyangiogennej (anty-VEGF).

Część chorych na chromofobowego RCC może odnieść korzyść z leczenia inhibitorami mTOR, ponieważ wykazano, że mutacje w obrębie chromosomu 7. prowadzą do utraty funkcjonalnego genu dla follikuliny i wtórnie do zwiększonej aktywności kompleksu mTOR.

Dostępne dane sugerują obecność obfitego naciekania zapalnego w obrębie guzów z utkaniem mięsakowym, czyli cechą histologiczną związaną ze złym rokowaniem. Raki nerkowokomórkowe z komponentą mięsakową wydają się podatne na terapię ICI. W tej sytuacji takie strategie terapeutyczne jak skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem czy pembrolizumabu z aksytynibem powinny być brane pod uwagę jako opcja z wyboru [125, 126].



Rycina 3. Postępowanie w przypadku chorych na zaawansowanego raka niejasnokomórkowego

Ze względu na fakt, że biologia RCC wywodzących się z kanalików zbiorczych oraz raków rdzeniastych nerki jest bardzo zbliżona do biologii agresywnych postaci raków wywodzących się z komórek nabłonka przejściowego, u chorych z tymi rozpoznaniami stosuje się klasyczną chemioterapię (np. schemat cisplatyna z gemcytabiną, MVAC) [149–151]. Niestety, wyniki leczenia tych podtypów RCC pozostają niezadowolające, a odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie nie przekracza 30%. Brak jest również bezpośredniego porównania poszczególnych schematów w tych wskazaniach [152, 153]. Skąpe dane dotyczące efektywności immunoterapii w tej grupie chorych sugerują jednak znikomą korzyść kliniczną dostępnych opcji terapeutycznych [152].

7.3.9. Leki antyosteolityczne

Stosowanie kwasu zoledronowego u chorych na RCC z mnogimi zmianami przerzutowymi w kościach jest postępowaniem paliatywnym, które zmniejsza częstość powikłań kostnych i wydłuża czas do ich wystąpienia bez znamiennego wpływu na OS. Podczas stosowania kwasu zoledronowego konieczne jest monitorowanie czynności nerek. Podawanie kwasu zoledronowego może być rozważane u chorych na uogólnionego RCC z przewidywanym dłuższym przeżyciem. Porównywalną wartość wykazano dla denosumabu.

7.4. Radioterapia

Raka nerkowokomórkowego uznaje się za nowotwór promieniooporny i radioterapia nie jest rutynowo zalecaną metodą leczenia.

7.4.1. Radioterapia przedoperacyjna

Wyniki jedynych badań prospektywnych dotyczących zastosowania radioterapii przedoperacyjnej w leczeniu pierwotnie operacyjnego RCC opublikowano w latach 70. ubiegłego wieku. W obydwu stosowano niskie całko-

wite dawki promieniowania: 30 Gy w 15 frakcjach po 2 Gy lub 33 Gy w 15 frakcjach po 2,2 Gy z wykorzystaniem standardowych technik radioterapii. Nie wykazano poprawy przeżyć 5-letnich w porównaniu z samodzielną nefrektomią [154]. Obecnie takie postępowanie nie jest rekomendowane.

7.4.2. Radioterapia śródoperacyjna

Istnieją tylko pojedyncze doniesienia na temat radioterapii śródoperacyjnej chorych na RCC, głównie zaawansowanego miejscowo lub z miejscowym nawrotem nowotworu. Badanie obejmujące największą grupę 98 chorych wykazało porównywalne z samodzielną nefrektomią wyniki przeżyć związanych z nowotworem i przeżyć bezobjawowych [155]. Ze względu na skąpość danych radioterapia śródoperacyjna nie jest rekomendowana i powinna być stosowana jedynie w ramach badań klinicznych.

7.4.3. Radioterapia pooperacyjna

Rola radioterapii w leczeniu uzupełniającej chorych na miejscowo niezaawansowanego RCC po nefrektomii nie została jednoznacznie ustalona. Doświadczenia z lat 70. i 80. ubiegłego wieku wskazywały na pogorszenie wyników leczenia po zastosowaniu uzupełniającej radioterapii [156]. Badania z tamtego okresu zawierały jednak błędy metodologiczne (np. małe grupy nieprawidłowo dobranych chorych) i stosowano w nich techniki radioterapii, które nie pozwalały na skuteczną redukcję dawki w narządach krytycznych — było to prawdopodobną przyczyną wyższej toksyczności leczenia i niższego odsetka 5-letnich przeżyć u chorych poddanych radioterapii w porównaniu z grupą poddaną jedynie operacji. Również późniejsze badania nie potwierdziły wartości uzupełniającej radioterapii [157]. W metaanalizie danych z siedmiu badań (dwóch prospektywnych i pięciu retrospektywnych) wykazano wzrost odsetka wyleczeń miejscowych po zastosowaniu pooperacyjnej radioterapii.

pii, lecz bez wpływu na OS [158]. Reasumując, pooperacyjna radioterapia może być brana pod uwagę u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu miejscowego, głównie z dodatnimi marginesami operacyjnymi i przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. Powinna być jednak stosowana jedynie w ramach badań klinicznych do czasu potwierdzenia jej wartości w badaniach z randomizacją z wykorzystaniem nowoczesnych technik radioterapii, takich jak radioterapia z intensywną modulacją natężenia wiązki promieniowania (IMRT, *intensity-modulated radiation therapy*).

7.4.4. Radioterapia samodzielna

Opinia o promieniooporności RCC może być błędna, ponieważ zastosowanie nowoczesnych technik radioterapii umożliwia podanie wysokich dawek promieniowania w jednej (radiochirurgia — SRS, *stereotactic radiosurgery*) lub kilku frakcjach (radioterapia stereotaktyczna — SBRT, *stereotactic body radiotherapy*). Pozwala to na przełamanie promieniooporności przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka uszkodzenia tkanek zdrowych. Taki sposób postępowania oprócz bezpośredniego niszczenia komórek raka poprzez aktywację drogi ceramidowej może również indukować tzw. efekt abskopalny. Uwolnione produkty rozpadu guza nowotworowego stają się widoczne dla układu immunologicznego, powodując jego „odmaskowanie” i skuteczne niszczenie komórek raka. Efekt ten może zostać wzmocniony przez równoczesne zastosowanie terapii celowanych. Doświadczenia z radioterapii stereotaktycznej przerzutów RCC do mózgu, pokazujące poprawę wyników kontroli miejscowej, stały się podstawą do zastosowania tej metody u chorych na miejscowo zaawansowanego RCC, którzy nie kwalifikują się do nefrektomii [159]. W kilku badaniach prospektywnych wykazano obiecujące odsetki 2-letnich wyleczeń miejscowych, wynoszące ponad 90% przy akceptowalnej toksyczności. Brak dowodów z badań z randomizacją nie pozwala na ustalenie optymalnej dawki promieniowania i sposobu jej frakcjonowania ani też na rekomendowanie takiego postępowania w rutynowej praktyce klinicznej. Radiochirurgia i radioterapia stereotaktyczna pierwotnego RCC powinny być stosowane jedynie w ramach badań klinicznych.

7.4.5. Radioterapia w chorobie oligometastatycznej

Wiele badań retrospektywnych wskazuje na poprawę wyników leczenia chorych na RCC po pierwotnej nefrektomii, u których zastosowano metastazektomię, radiochirurgię lub radioterapię stereotaktyczną w przypadku oligometastatycznego nawrotu choroby [160, 161]. Zarówno w przypadku przerzutów śródczaszkowych, jak i pozaczaszkowych odsetki kontroli miejscowych sięgają 90%, a mediana OS wynosi od 7 do 26 miesięcy. W badaniach prospektywnych z randomizacją potwierdzono wpływ radiochirurgii łoży

pooperacyjnej na zmniejszenie ryzyka nawrotu miejscowego u chorych z przerzutami do mózgu po zabiegu doszczętej metastazektomii w porównaniu z obserwacją. Dodatkowo, wykazano zmniejszenie zaburzeń funkcji poznawczych w porównaniu z napromienianiem całego mózgu [162, 163].

Radiochirurgia i radioterapia stereotaktyczna są rekomendowanymi metodami leczenia chorych z przerzutami RCC do mózgu.

Uzyskanie kontroli zmian przerzutowych w mózgu za pomocą radioterapii jest wskazane przed rozpoczęciem leczenia antyangiogenego.

7.4.6. Radioterapia paliatywna

Liczne doniesienia wskazują, że radioterapia stanowi skuteczną metodę kontroli objawów wywołanych progresją miejscową lub rozsiewem RCC. Umożliwia zmniejszenie bólu spowodowanego rozsiewem do kości lub naciekaniem splotów nerwowych oraz opanowanie objawów związanych z mnogimi przerzutami w mózgu. Stosowane dawki całkowite i sposoby frakcjonowania są uzależnione przede wszystkim od stopnia sprawności chorych, lokalizacji przerzutów i objętości napromienianych tkanek. Odpowiedź na radioterapię uzyskuje się u ponad 50% chorych [164, 165]. Radioterapia jest metodą rekomendowaną w kontroli objawów u chorych na uogólnionego RCC.

Rekomendacje

- Radioterapia stereotaktyczna jest zalecaną opcją postępowania u chorych na raka nerkowokomórkowego z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (II, A).
- Radioterapia stanowi wartościową opcję terapeutyczną w leczeniu objawowym chorych na uogólnionego raka nerkowokomórkowego (III, B).
- Radioterapia stereotaktyczna stanowi alternatywę dla chirurgicznej metastazektomii (III, B).

8. Obserwacja po zakończonym leczeniu

Cele obserwacji chorych z rozpoznaniem RCC po zakończeniu leczenia chirurgicznego obejmują monitorowanie i/lub rozpoznawanie charakteru powikłań pozabiegowych oraz zaburzeń czynności nerek lub nerki, a także wykrywanie nawrotów miejscowych lub w drugiej nerce i przerzutów odległych.

Brak jest konsensusu dotyczącego zasad monitorowania chorych na RCC po zakończeniu leczenia. Nie istnieją również prospektywne badania naukowe analizujące rokowanie chorych w zależności od momentu rozpoznania nawrotu. Intensywny nadzór z wykorzystaniem badań obrazowych nie jest konieczny

Tabela 9. Zintegrowany system oceny ryzyka w raku nerkowokomórkowym (UISS for RCC)

Choroba zlokalizowana (każde T, N0, M0)			
Cecha T	Zróżnicowanie	Stan sprawności w skali ECOG	Ryzyko
T1	Fuhrman 1–2	0	Niskie
		≥ 1	Pośrednie
T2	Fuhrman 3–4	Każde	
		Każde	
T3	Fuhrman 1	0	
		≥ 1	
		0	
	Fuhrman > 1	≥ 1	Wysokie
Przerzuty (N1, N2 lub M1)			
N1M0	Każde	Każde	Niskie
N2M0/M1	Fuhrman 1	0	
		≥ 1	Pośrednie
	Fuhrman 2	0	Niskie
		≥ 1	Pośrednie
		Każde	
Fuhrman 4	0		
	≥ 1	Wysokie	
Rokowanie			
Zaawansowanie	Ryzyko	Odsetek przeżyć 5-letnich	
Choroba zlokalizowana	Niskie	91,1%	
	Pośrednie	80,4%	
	Wysokie	54,7%	
Choroba przerzutowa	Niskie	32%	
	Pośrednie	19,5%	
	Wysokie	0%	

Tabela 10. Harmonogram obserwacji chorych na RCC po zakończeniu leczenia chirurgicznego

Profil ryzyka	Obserwacja				
	6 miesięcy	1 rok	2 lata	3 lata	> 3 lat
Niski	USG	TK	USG	TK	TK raz na 2 lata, edukacja pacjenta dotycząca ryzyka nawrotu, wynoszącego około 10%
Pośredni/wysoki	TK	TK	TK	TK	TK raz na 2 lata

TK — tomografia komputerowa klatki piersiowej i brzucha, alternatywnie obrazowanie brzucha z użyciem rezonansu magnetycznego; USG — ultrasonografia jamy brzusznej, nerek/nerki i/lub łoży po usuniętej nerce

u wszystkich chorych, ale obserwacja po zakończeniu leczenia jest uzasadniona (szczególnie w przypadku chorych leczonych z założeniem radykalnym). Dostępne są duże kohortowe badania obserwacyjne o długim czasie trwania [166, 167]. Wykazano w nich korzyść w odniesieniu do przeżycia chorych objętych ustrukturyzowanym protokołem obserwacji w porównaniu z chorymi nieobserwowanymi [168]. Wyniki odległe po operacji guzów o niskim stopniu zaawansowania

(T1a) są prawie zawsze doskonałe. Uzasadniona jest więc gradacja intensywności monitorowania, oparta na ryzyku wystąpienia nawrotu i/lub uogólnienia choroby. Ryzyko powinno zostać określone na podstawie klasyfikacji *UISS for Renal Cell Carcinoma* [169, 170] (tab. 9). Obecnie rekomenduje się zatem spersonalizowane i oparte na ryzyku nawrotu monitorowanie po zakończeniu leczenia z wykorzystaniem regularnych badań obrazowych (tab. 10).

Do monitorowania onkologicznego najczęściej wykorzystuje się TK, a USG tylko w niektórych przypadkach. Badania PET-TK, PET-MR oraz scyntygrafia nie są rutynowo zalecane. U chorych z grupy niskiego ryzyka obserwacja powinna uwzględniać spodziewane korzyści oraz narażenie na promieniowanie jonizujące. Aby zmniejszyć ekspozycję na promieniowanie, można wykorzystywać obrazowanie metodą MR. U chorych z grup średniego lub wysokiego ryzyka powinno się wykonywać TK klatki piersiowej, brzucha i miednicy.

Obserwacja po leczeniu powinna dotyczyć również monitorowania funkcji nerek/nerki z uwzględnieniem oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi wraz z GFR. Wielokrotnie powtarzane oraz długoterminowe monitorowanie pracy górnych dróg moczowych wskazane jest w przypadku występowania zaburzeń czynności nerek zarówno przed operacją, jak i po niej [171]. Rekomenduje się również regularną ocenę sercowo-naczyniowych czynników ryzyka.

U chorych poddanych częściowej nefrektomii nawrót miejscowy choroby występuje rzadko, ale istotne jest wczesne jego rozpoznanie z uwagi na potencjalną kwalifikację do ponownego leczenia zabiegowego o założeniu radykalnym [172, 173]. Nawrót choroby zasadniczej w drugiej nerce jest również rzadki (1–2%), może wystąpić późno (mediana 5–6 lat) i może być związany z dodatnimi marginesami chirurgicznymi, wieloogniskowością i wyższym stopniem zaawansowania histopatologicznego [174]. Oprócz wczesnego wykrycia miejscowego nawrotu choroby nowotworowej prawidłowe monitorowanie chorych na RCC po zakończeniu leczenia ma na celu także wczesne wykrycie przerzutów odległych. W późno wykrytej chorobie przerzutowej zazwyczaj występują ograniczenia możliwości leczenia miejscowego (metastazektomia chirurgiczna, radioterapia stereotaktyczna), które stanowią postępowanie z wyboru w chorobie oligometastatycznej. Ponadto, wykrycie nawrotu/uogólnienia przy małej całkowitej masie guza może zwiększyć skuteczność terapii systemowej.

Kontrowersje dotyczą optymalnego czasu trwania obserwacji. Według niektórych autorów kontynuacja obrazowania powyżej 5 lat jest nieefektywna kosztowo; jednak późne przerzuty są częściej zmianami pojedynczymi, co uzasadnia agresywne podejście w leczeniu z intencją wyleczenia. Z kolei u chorych, u których dojdzie do rozwoju nowego ogniska raka w przeciwległej nerce, wykrycie nowotworu na wczesnym etapie często umożliwia przeprowadzenie chirurgicznego leczenia nerkooszczędzającego. W przypadku guzów < 4 cm nie ma różnicy między częściową i radykalną nefrektomią w odniesieniu do nawrotów podczas obserwacji [175]. Obecnie dostępne są różne nomogramy pozwalające oszacować prawdopodobieństwo nawrotu nowotworu, rozwoju przerzutów czy późniejszego zgonu, które mogą być wykorzystywane w codziennej praktyce klinicznej [176, 177].

Rekomendacje

- Strategia monitorowania chorych na raka nerkwokomórkowego po zakończeniu leczenia powinna się opierać na ryzyku nawrotu choroby (III, A).
- Należy bacznie obserwować chorych po zabiegu nerkooszczędzającym z dodatnim marginesem chirurgicznym lub jeśli rozmiar guza przekraczał 7 cm (III, C).

Piśmiennictwo

1. Montori VM, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine. *JAMA*. 2008; 300(15): 1814–1816, doi: [10.1001/jama.300.15.1814](https://doi.org/10.1001/jama.300.15.1814), indexed in Pubmed: [18854545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18854545/).
2. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017; 28(10): 2340–2366, doi: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310), indexed in Pubmed: [28945867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28945867/).
3. Krzakowski M, Wysocki P, Jassem J, et al. Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych — propozycja Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. *Onkol Prak Klin*. 2015; 11(1): 9–15.
4. Antwi SO, Eckel-Passow JE, Diehl ND, et al. Coffee consumption and risk of renal cell carcinoma. *Cancer Causes Control*. 2017; 28(8): 857–866, doi: [10.1007/s10552-017-0913-z](https://doi.org/10.1007/s10552-017-0913-z), indexed in Pubmed: [28647866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28647866/).
5. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology*. 2005; 236(2): 441–450, doi: [10.1148/radiol.2362040218](https://doi.org/10.1148/radiol.2362040218), indexed in Pubmed: [16040900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16040900/).
6. Choudhary S, Rajesh A, Mayer NJ, et al. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clin Radiol*. 2009; 64(5): 517–522, doi: [10.1016/j.crad.2008.12.011](https://doi.org/10.1016/j.crad.2008.12.011), indexed in Pubmed: [19348848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19348848/).
7. Hindman N, Ngo L, Genega EM, et al. Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? *Radiology*. 2012; 265(2): 468–477, doi: [10.1148/radiol.12112087](https://doi.org/10.1148/radiol.12112087), indexed in Pubmed: [23012463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23012463/).
8. Silverman SG, Pedrosa I, Ellis JH, et al. Bosniak classification of cystic renal masses, version 2019: an update proposal and needs assessment. *Radiology*. 2019; 292(2): 475–488, doi: [10.1148/radiol.2019182646](https://doi.org/10.1148/radiol.2019182646), indexed in Pubmed: [31210616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31210616/).
9. Kang SK, Zhang A, Pandharipande PV, et al. DWI for renal mass characterization: systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *AJR Am J Roentgenol*. 2015; 205(2): 317–324, doi: [10.2214/AJR.14.13930](https://doi.org/10.2214/AJR.14.13930), indexed in Pubmed: [26204281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26204281/).
10. Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL. Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2010; 28(3): 253–261, doi: [10.1007/s00345-010-0557-z](https://doi.org/10.1007/s00345-010-0557-z), indexed in Pubmed: [20458484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20458484/).
11. Putra LG, Minor TX, Bolton DM, et al. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology*. 2009; 74(3): 535–539, doi: [10.1016/j.urology.2008.07.050](https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.07.050), indexed in Pubmed: [19604560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19604560/).
12. Defortescu G, Cornu JN, Béjar S, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasonography and magnetic resonance imaging for the assessment of complex renal cysts: A prospective study. *Int J Urol*. 2017; 24(3): 184–189, doi: [10.1111/iju.13289](https://doi.org/10.1111/iju.13289), indexed in Pubmed: [28147450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28147450/).
13. Capogrosso P, Capitanio U, La Croce G, et al. Follow-up After Treatment for Renal Cell Carcinoma: The Evidence Beyond the Guidelines. *Eur Urol Focus*. 2016; 1(3): 272–281, doi: [10.1016/j.euf.2015.04.001](https://doi.org/10.1016/j.euf.2015.04.001), indexed in Pubmed: [28723399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723399/).
14. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology*. 2007; 243(1): 148–157, doi: [10.1148/radiol.2431062144](https://doi.org/10.1148/radiol.2431062144), indexed in Pubmed: [17267695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17267695/).
15. Grünwald V, Eberhardt B, Bex A, et al. An interdisciplinary consensus on the management of bone metastases from renal cell carcinoma. *Nat Rev Urol*. 2018; 15(8): 511–521, doi: [10.1038/s41585-018-0034-9](https://doi.org/10.1038/s41585-018-0034-9), indexed in Pubmed: [29904105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29904105/).
16. Liu Y. The place of FDG PET/CT in renal cell carcinoma: value and limitations. *Front Oncol*. 2016; 6: 201, doi: [10.3389/fonc.2016.00201](https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00201), indexed in Pubmed: [27656421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27656421/).
17. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(6): 1471–1474, doi: [10.1245/s10434-010-0985-4](https://doi.org/10.1245/s10434-010-0985-4), indexed in Pubmed: [20180029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20180029/).

18. Verhoest G, Avakian R, Bensalah K, et al. Urinary collecting system invasion is an independent prognostic factor of organ confined renal cell carcinoma. *J Urol.* 2009; 182(3): 854–859, doi: [10.1016/j.juro.2009.05.017](https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.05.017), indexed in Pubmed: [19616244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19616244/).
19. Anderson CB, Clark PE, Morgan TM, et al. Urinary collecting system invasion is a predictor for overall and disease-specific survival in locally invasive renal cell carcinoma. *Urology.* 2011; 78(1): 99–104, doi: [10.1016/j.urology.2011.02.039](https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.02.039), indexed in Pubmed: [21550647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21550647/).
20. Gilbert SM, Murphy AM, Katz AE, et al. Reevaluation of TNM staging of renal cortical tumors: recurrence and survival for T1N0M0 and T3aN0M0 tumors are equivalent. *Urology.* 2006; 68(2): 287–291, doi: [10.1016/j.urology.2006.02.012](https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.02.012), indexed in Pubmed: [16904438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16904438/).
21. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer.* 2011; 117(13): 2873–2882, doi: [10.1002/cncr.25836](https://doi.org/10.1002/cncr.25836), indexed in Pubmed: [21692048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21692048/).
22. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol.* 2000; 163(4): 1090–5; quiz 1295, doi: [10.1016/s0022-5347\(05\)67699-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)67699-9), indexed in Pubmed: [10737472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10737472/).
23. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC, et al. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer.* 2005; 104(3): 511–520, doi: [10.1002/cncr.21206](https://doi.org/10.1002/cncr.21206), indexed in Pubmed: [15973740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15973740/).
24. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002; 20(1): 289–296, doi: [10.1200/JCO.2002.20.1.289](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.1.289), indexed in Pubmed: [11773181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11773181/).
25. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2013; 14(2): 141–148, doi: [10.1016/S1470-2045\(12\)70559-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70559-4), indexed in Pubmed: [23312463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23312463/).
26. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2015; 16(3): 293–300, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)71222-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71222-7), indexed in Pubmed: [25681967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25681967/).
27. Hollingsworth JM, Miller DC, Dignault S, et al. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. *Cancer.* 2007; 109(9): 1763–1768, doi: [10.1002/cncr.22600](https://doi.org/10.1002/cncr.22600), indexed in Pubmed: [17351954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17351954/).
28. Lane BR, Abouassaly R, Gao T, et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer.* 2010; 116(13): 3119–3126, doi: [10.1002/cncr.25184](https://doi.org/10.1002/cncr.25184), indexed in Pubmed: [20564627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20564627/).
29. Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BL, et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. *Cancer.* 2012; 118(4): 997–1006, doi: [10.1002/cncr.26369](https://doi.org/10.1002/cncr.26369), indexed in Pubmed: [21766302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21766302/).
30. Pierorazio PM, Johnson MH, Ball MW, et al. Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry. *Eur Urol.* 2015; 68(3): 408–415, doi: [10.1016/j.eururo.2015.02.001](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.02.001), indexed in Pubmed: [25698065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25698065/).
31. Uzosike AC, Patel HD, Alam R, et al. Growth kinetics of small renal masses on active surveillance: variability and results from the DISSRM registry. *J Urol.* 2018; 199(3): 641–648, doi: [10.1016/j.juro.2017.09.087](https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.09.087), indexed in Pubmed: [28951284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28951284/).
32. Jiang K, Tang K, Guo X, et al. Laparoscopic cryoablation vs. percutaneous cryoablation for treatment of small renal masses: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 8(16): 27635–27644, doi: [10.18632/oncotarget.15273](https://doi.org/10.18632/oncotarget.15273), indexed in Pubmed: [28199973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28199973/).
33. Aboumarzouk OM, Ismail M, Breen DJ, et al. Laparoscopic vs percutaneous cryotherapy for renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol.* 2018; 32(3): 177–183, doi: [10.1089/end.2017.0791](https://doi.org/10.1089/end.2017.0791), indexed in Pubmed: [29212363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29212363/).
34. O'Malley RL, Berger AD, Kanofsky JA, et al. A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. *BJU Int.* 2007; 99(2): 395–398, doi: [10.1111/j.1464-410X.2006.06554.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06554.x), indexed in Pubmed: [17092288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17092288/).
35. Ko YH, Park HS, Moon DuG, et al. A matched-cohort comparison of laparoscopic renal cryoablation using ultra-thin cryoprobes with open partial nephrectomy for the treatment of small renal cell carcinoma. *Cancer Res Treat.* 2008; 40(4): 184–189, doi: [10.4143/crt.2008.40.4.184](https://doi.org/10.4143/crt.2008.40.4.184), indexed in Pubmed: [19688128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19688128/).
36. Guillotreau J, Haber GP, Autorino R, et al. Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal mass. *Eur Urol.* 2012; 61(5): 899–904, doi: [10.1016/j.eururo.2012.01.007](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.01.007), indexed in Pubmed: [22264680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22264680/).
37. Deng W, Chen L, Wang Y, et al. Cryoablation versus partial nephrectomy for clinical stage T1 renal masses: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer.* 2019; 10(5): 1226–1236, doi: [10.7150/jca.28881](https://doi.org/10.7150/jca.28881), indexed in Pubmed: [30854132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30854132/).
38. Trudeau V, Larcher A, Boehm K, et al. Comparison of postoperative complications and mortality between laparoscopic and percutaneous local tumor ablation for T1a renal cell carcinoma: a population-based study. *Urology.* 2016; 89: 63–67, doi: [10.1016/j.urology.2015.08.043](https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.08.043), indexed in Pubmed: [26514977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26514977/).
39. Young EE, Castle SM, Gorbatiy V, et al. Comparison of safety, renal function outcomes and efficacy of laparoscopic and percutaneous radio frequency ablation of renal masses. *J Urol.* 2012; 187(4): 1177–1182, doi: [10.1016/j.juro.2011.11.099](https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.11.099), indexed in Pubmed: [22357170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22357170/).
40. Lian H, Guo H, Zhang G, et al. Single-center comparison of complications in laparoscopic and percutaneous radiofrequency ablation with ultrasound guidance for renal tumors. *Urology.* 2012; 80(1): 119–124, doi: [10.1016/j.urology.2012.01.085](https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.01.085), indexed in Pubmed: [22633890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22633890/).
41. Kim SD, Yoon SG, Sung GT. Radiofrequency ablation of renal tumors: four-year follow-up results in 47 patients. *Korean J Radiol.* 2012; 13(5): 625–633, doi: [10.3348/kjr.2012.13.5.625](https://doi.org/10.3348/kjr.2012.13.5.625), indexed in Pubmed: [22977331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22977331/).
42. Patel N, Cranston D, Akhtar MZ, et al. Active surveillance of small renal masses offers short-term oncological efficacy equivalent to radical and partial nephrectomy. *BJU Int.* 2012; 110(9): 1270–1275, doi: [10.1111/j.1464-410X.2012.11130.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11130.x), indexed in Pubmed: [22564495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22564495/).
43. Takaki H, Yamakado K, Soga N, et al. Midterm results of radiofrequency ablation versus nephrectomy for T1a renal cell carcinoma. *Jpn J Radiol.* 2010; 28(6): 460–468, doi: [10.1007/s11604-010-0451-z](https://doi.org/10.1007/s11604-010-0451-z), indexed in Pubmed: [20661697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20661697/).
44. Pan XW, Cui XM, Huang H, et al. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy for treatment of renal masses: A systematic review and meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015; 31(12): 649–658, doi: [10.1016/j.kjms.2015.09.007](https://doi.org/10.1016/j.kjms.2015.09.007), indexed in Pubmed: [26709228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26709228/).
45. Rivero JR, De La Cerda J, Wang H, et al. Partial nephrectomy versus thermal ablation for clinical stage T1 renal masses: systematic review and meta-analysis of more than 3,900 patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2018; 29(1): 18–29, doi: [10.1016/j.jvir.2017.08.013](https://doi.org/10.1016/j.jvir.2017.08.013), indexed in Pubmed: [29102464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29102464/).
46. Atwell TD, Schmit GD, Boorjian SA, et al. Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 200(2): 461–466, doi: [10.2214/AJR.12.8618](https://doi.org/10.2214/AJR.12.8618), indexed in Pubmed: [23345372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23345372/).
47. Samarasekera D, Khalifeh A, Autorino R, et al. 1795 Percutaneous radiofrequency ablation versus percutaneous cryoablation: long-term outcomes following ablation for renal cell carcinoma. *J Urol.* 2013; 189(4S), doi: [10.1016/j.juro.2013.02.2845](https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.2845).
48. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011; 59(4): 543–552, doi: [10.1016/j.eururo.2010.12.013](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.12.013).
49. Butler BP, Novick AC, Miller DP, et al. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. *Urology.* 1995; 45(1): 34–40, doi: [10.1016/s0090-4295\(95\)96306-5](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(95)96306-5), indexed in Pubmed: [7817478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7817478/).
50. D'Armiento M, Damiano R, Feleppa B, et al. Elective conservative surgery for renal carcinoma versus radical nephrectomy: a prospective study. *Br J Urol.* 1997; 79(1): 15–19, doi: [10.1046/j.1464-410x.1997.02973.x](https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1997.02973.x), indexed in Pubmed: [9043488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9043488/).
51. Gratzke C, Seitz M, Bayrle F, et al. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2009; 104(4): 470–475, doi: [10.1111/j.1464-410X.2009.08439.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08439.x), indexed in Pubmed: [19239445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239445/).
52. Kunath F, Schmidt S, Krabbe LM, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localised renal masses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 5: CD012045, doi: [10.1002/14651858.CD012045.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012045.pub2), indexed in Pubmed: [28485814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28485814/).
53. Sun M, Bianchi M, Trinh QD, et al. Comparison of partial vs radical nephrectomy with regard to other-cause mortality in T1 renal cell carcinoma among patients aged ≥ 75 years with multiple comorbidities. *BJU Int.* 2013; 111(1): 67–73, doi: [10.1111/j.1464-410X.2012.11254.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11254.x), indexed in Pubmed: [22612472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22612472/).

54. Shuch B, Hanley J, Lai J, et al. Urologic Diseases in America Project. Overall survival advantage with partial nephrectomy: a bias of observational data? *Cancer*. 2013; 119(16): 2981–2989, doi: [10.1002/ncr.28141](https://doi.org/10.1002/ncr.28141), indexed in Pubmed: [23674264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23674264/).
55. MacLennan S, Imamura M, Lapitan M, et al. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*. 2012; 62(6): 1097–1117, doi: [10.1016/j.eururo.2012.07.028](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.028).
56. Shekarriz B, Upadhyay J, Shekarriz H, et al. Comparison of costs and complications of radical and partial nephrectomy for treatment of localized renal cell carcinoma. *Urology*. 2002; 59(2): 211–215, doi: [10.1016/s0090-4295\(01\)01514-x](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01514-x), indexed in Pubmed: [11834387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11834387/).
57. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG), Southwest Oncology Group (SWOG), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2007; 51(6): 1606–1615, doi: [10.1016/j.eururo.2006.11.013](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.11.013), indexed in Pubmed: [17140723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17140723/).
58. Miller DC, Schonlau M, Litwin MS, et al. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer*. 2008; 112: 511–520.
59. Mir MC, Derweesh I, Porpiglia F, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical T1B and T2 renal mass: A meta-analysis of over 9000 cases. *J Urol*. 2016.
60. Janssen MWW, Linxweiler J, Terwey S, et al. Survival outcomes in patients with large (≥ 7 cm) clear cell renal cell carcinomas treated with nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: Results of a multicenter cohort with long-term follow-up. *PLoS One*. 2018; 13(5): e0196427, doi: [10.1371/journal.pone.0196427](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196427), indexed in Pubmed: [29723225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29723225/).
61. Hemal AK, Kumar A, Kumar R, et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol*. 2007; 177(3): 862–866, doi: [10.1016/j.juro.2006.10.053](https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.10.053), indexed in Pubmed: [17296361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296361/).
62. Peng B, Zheng JH, Xu DF, et al. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy and open nephrectomy for radical treatment of renal cell carcinoma: A comparison of clinical outcomes. *Acad J Second Mil Med Univ*. 2006.
63. Nadler RB, Loeb S, Clemens JQ, et al. A prospective study of laparoscopic radical nephrectomy for T1 tumors — is transperitoneal, retroperitoneal or hand assisted the best approach? *J Urol*. 2006; 175(4): 1230–3; discussion 1234, doi: [10.1016/S0022-5347\(05\)00686-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00686-5), indexed in Pubmed: [16515966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16515966/).
64. Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol*. 2005; 173(1): 38–41, doi: [10.1097/01.ju.0000145886.26719.73](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000145886.26719.73), indexed in Pubmed: [15592021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15592021/).
65. Asimakopoulos AD, Miano R, Annino F, et al. Robotic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review. *BMC Urol*. 2014; 14: 75, doi: [10.1186/1471-2490-14-75](https://doi.org/10.1186/1471-2490-14-75), indexed in Pubmed: [25234265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25234265/).
66. Lane BR, Gill IS. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol*. 2010; 183(2): 473–479, doi: [10.1016/j.juro.2009.10.023](https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.10.023), indexed in Pubmed: [20006866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20006866/).
67. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol*. 2007; 178(1): 41–46, doi: [10.1016/j.juro.2007.03.038](https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.038), indexed in Pubmed: [17574056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17574056/).
68. Gong EM, Orvieta MA, Zorn KC, et al. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol*. 2008; 22(5): 953–957, doi: [10.1089/end.2007.0300](https://doi.org/10.1089/end.2007.0300), indexed in Pubmed: [18363510](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18363510/).
69. Minervini A, Ficarra V, Rocco F, et al. SATURN Project-LUNA Foundation. Simple enucleation is equivalent to traditional partial nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a nonrandomized, retrospective, comparative study. *J Urol*. 2011; 185(5): 1604–1610, doi: [10.1016/j.juro.2010.12.048](https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.12.048), indexed in Pubmed: [21419454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21419454/).
70. Chang KiD, Abdel Raheem A, Kim KH, et al. Functional and oncological outcomes of open, laparoscopic and robot-assisted partial nephrectomy: a multicentre comparative matched-pair analyses with a median of 5 years' follow-up. *BJU Int*. 2018; 122(4): 618–626, doi: [10.1111/bju.14250](https://doi.org/10.1111/bju.14250), indexed in Pubmed: [29645344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29645344/).
71. Masson-Lecomte A, Yates DR, Hupertan V, et al. A prospective comparison of the pathologic and surgical outcomes obtained after elective treatment of renal cell carcinoma by open or robot-assisted partial nephrectomy. *Urol Oncol*. 2013; 31(6): 924–929, doi: [10.1016/j.urolonc.2011.08.004](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2011.08.004), indexed in Pubmed: [21906969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21906969/).
72. Peyronnet B, Seisen T, Oger E, et al. French Committee of Urologic Oncology (CCAFU). Comparison of 1800 Robotic and Open Partial Nephrectomies for Renal Tumors. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(13): 4277–4283, doi: [10.1245/s10434-016-5411-0](https://doi.org/10.1245/s10434-016-5411-0), indexed in Pubmed: [27411552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27411552/).
73. Choi JE, You JiH, Kim DK, et al. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015; 67(5): 891–901, doi: [10.1016/j.eururo.2014.12.028](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.028), indexed in Pubmed: [25572825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25572825/).
74. Arora S, Keeley J, Pucheril D, et al. What is the hospital volume threshold to optimize inpatient complication rate after partial nephrectomy? *Urol Oncol*. 2018; 36(7): 339.e17–339.e23, doi: [10.1016/j.urolonc.2018.04.009](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.04.009), indexed in Pubmed: [29773492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29773492/).
75. Peyronnet B, Tondut L, Bernhard JC, et al. Impact of hospital volume and surgeon volume on robot-assisted partial nephrectomy outcomes: a multicentre study. *BJU Int*. 2018; 121(6): 916–922, doi: [10.1111/bju.14175](https://doi.org/10.1111/bju.14175), indexed in Pubmed: [29504226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29504226/).
76. Wood EL, Adibi M, Qiao W, et al. Local tumor bed recurrence following partial nephrectomy in patients with small renal masses. *J Urol*. 2018; 199(2): 393–400, doi: [10.1016/j.juro.2017.09.072](https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.09.072), indexed in Pubmed: [28941919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28941919/).
77. Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *Eur Urol*. 2010; 57(3): 466–471, doi: [10.1016/j.eururo.2009.03.048](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.03.048), indexed in Pubmed: [19359089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19359089/).
78. Tabayoyong W, Abouassaly R, Kiechle JE, et al. Variation in surgical margin status by surgical approach among patients undergoing partial nephrectomy for small renal masses. *J Urol*. 2015; 194(6): 1548–1553, doi: [10.1016/j.juro.2015.06.076](https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.06.076), indexed in Pubmed: [26094808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26094808/).
79. Kim S, Abouassaly R. Treatment of Patients with Positive Margins after Partial Nephrectomy. *J Urol*. 2016; 196(2): 301–302, doi: [10.1016/j.juro.2016.05.078](https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.05.078).
80. Blom JHM, van Poppel H, Maréchal JM, et al. EORTC Genitourinary Tract Cancer Group. 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. *Eur Urol*. 2009; 55(1): 28–34, doi: [10.1016/j.eururo.2008.09.052](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.09.052), indexed in Pubmed: [18848382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18848382/).
81. Gershman B, Thompson R, Boorjian S, et al. Radical nephrectomy with or without lymph node dissection for high risk nonmetastatic renal cell carcinoma: a multi-institutional analysis. *J Urol*. 2018; 199(5): 1143–1148, doi: [10.1016/j.juro.2017.11.114](https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.11.114).
82. Whitson JM, Harris CR, Reese AC, et al. Lymphadenectomy improves survival of patients with renal cell carcinoma and nodal metastases. *J Urol*. 2011; 185(5): 1615–1620, doi: [10.1016/j.juro.2010.12.053](https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.12.053), indexed in Pubmed: [21419453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21419453/).
83. Capitanio U, Suardi N, Matloob R, et al. Extent of lymph node dissection at nephrectomy affects cancer-specific survival and metastatic progression in specific sub-categories of patients with renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int*. 2014; 114(2): 210–215, doi: [10.1111/bju.12508](https://doi.org/10.1111/bju.12508), indexed in Pubmed: [24854206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24854206/).
84. Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol*. 2009; 181(6): 2430–2436, doi: [10.1016/j.juro.2009.02.027](https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.02.027), indexed in Pubmed: [19371896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19371896/).
85. May M, Brookman-Amisssah S, Pflanz S, et al. Pre-operative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Br J Radiol*. 2009; 82(981): 724–731, doi: [10.1259/bjr/17514226](https://doi.org/10.1259/bjr/17514226), indexed in Pubmed: [19255117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19255117/).
86. Subramanian VS, Stephenson AJ, Goldfarb DA, et al. Utility of pre-operative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology*. 2009; 74(1): 154–159, doi: [10.1016/j.urology.2008.12.084](https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.12.084), indexed in Pubmed: [19428069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19428069/).
87. Lamb GWA, Bromwich EJ, Vasey P, et al. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy — natural history, complications, and outcome. *Urology*. 2004; 64(5): 909–913, doi: [10.1016/j.urology.2004.05.039](https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.05.039), indexed in Pubmed: [15533476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15533476/).
88. Moizadeh A, Libertino JA. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol*. 2004; 171(2 Pt 1): 598–601, doi: [10.1097/01.ju.0000108842.27907.47](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000108842.27907.47), indexed in Pubmed: [14713768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14713768/).
89. Pritchett TR, Lieskovsky G, Skinner DG. Extension of renal cell carcinoma into the vena cava: clinical review and surgical approach. *J Urol*. 1986; 135(3): 460–464, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)45691-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)45691-6), indexed in Pubmed: [3944886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3944886/).
90. Wilkerson CJ, Kimovec MA, Uejima T. Cardiopulmonary bypass in patients with malignant renal neoplasms. *Br J Anaesth*. 1986; 58(4): 461–465, doi: [10.1093/bja/58.4.461](https://doi.org/10.1093/bja/58.4.461), indexed in Pubmed: [3954927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3954927/).
91. Libertino JA, Zinman L, Watkins E. Long-term results of resection of renal cell cancer with extension into inferior vena cava. *J Urol*. 1987; 137(1): 21–24, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)43859-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)43859-6), indexed in Pubmed: [3795361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3795361/).

92. Neves RJ, Zincke H. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *Br J Urol.* 1987; 59(5): 390–395, doi: [10.1111/j.1464-410x.1987.tb04832.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1987.tb04832.x), indexed in Pubmed: [3594097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3594097/).
93. Novick A, Stroom S, Pontes E. *Stewart's Operative Urology*. 2nd ed. Philadelphia: Williams & Wilkins. 1989.
94. Hinman F. *Atlas of Urologic Surgery*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1998.
95. Nesbitt JC, Soltero ER, Dinney CP, et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Ann Thorac Surg.* 1997; 63(6): 1592–1600, doi: [10.1016/s0003-4975\(97\)00329-9](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(97)00329-9), indexed in Pubmed: [9205155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9205155/).
96. Hatcher PA, Paulson DF, Anderson EE, et al. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol.* 1991; 145(1): 20–23, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)38235-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)38235-6), indexed in Pubmed: [1984092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1984092/).
97. Orihashi K, Sueda T, Usui T, et al. Deep hypothermic circulatory arrest for resection of renal tumor in the inferior vena cava: beneficial or deleterious? *Circ J.* 2008; 72(7): 1175–1177, doi: [10.1253/circj.72.1175](https://doi.org/10.1253/circj.72.1175), indexed in Pubmed: [18577831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18577831/).
98. Martínez-Salamanca JI, Huang WC, Millán I, et al. International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium. Prognostic impact of the 2009 UICC/AJCC TNM staging system for renal cell carcinoma with venous extension. *Eur Urol.* 2011; 59(1): 120–127, doi: [10.1016/j.eururo.2010.10.001](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.10.001), indexed in Pubmed: [20980095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20980095/).
99. Klaver S, Joniau S, Suy R, et al. Analysis of renal cell carcinoma with subdiaphragmatic macroscopic venous invasion (T3b). *BJU Int.* 2008; 101(4): 444–449, doi: [10.1111/j.1464-410x.2007.07257.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2007.07257.x), indexed in Pubmed: [18021278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18021278/).
100. Ficarra V, Galfano A, Guillé F, et al. A new staging system for locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma: a multicenter European study including 2,000 patients. *J Urol.* 2007; 178(2): 418–424, discussion 423, doi: [10.1016/j.juro.2007.03.104](https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.104), indexed in Pubmed: [17561128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17561128/).
101. Rini BI, Dorff TB, Elson P, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(9): 1317–1324, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30196-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30196-6), indexed in Pubmed: [27498080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27498080/).
102. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol.* 2004; 171(3): 1071–1076, doi: [10.1097/01.ju.0000110610.61545.ae](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000110610.61545.ae), indexed in Pubmed: [14767273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14767273/).
103. Hanna N, Sun M, Meyer CP, et al. Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a national cancer data base study. *J Clin Oncol.* 2016; 34(27): 3267–3275, doi: [10.1200/JCO.2016.66.7931](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.7931), indexed in Pubmed: [27325852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27325852/).
104. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 379(5): 417–427, doi: [10.1056/NEJMoa1803675](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803675), indexed in Pubmed: [29860937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860937/).
105. Bex A, Mulders P, Jewett M, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019; 5(2): 164–170, doi: [10.1001/jamaoncol.2018.5543](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5543), indexed in Pubmed: [30543350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30543350/).
106. Mejean A, Thezenas S, Chevreau C, et al. Cytoreductive nephrectomy (CN) in metastatic renal cancer (mRCC): Update on Carmena trial with focus on intermediate IMDC-risk population. *J Clin Oncol.* 2019; 37(15 suppl): 4508–4508, doi: [10.1200/jco.2019.37.15_suppl.4508](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.4508).
107. Freed SZ, Halperin JP, Gordon M. Idiopathic regression of metastases from renal cell carcinoma. *J Urol.* 1977; 118(4): 538–542, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)58099-4](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)58099-4), indexed in Pubmed: [916044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/916044/).
108. Marcus SG, Choyke PL, Reiter R, et al. Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. *J Urol.* 1993; 150(2 Pt 1): 463–466, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)35514-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35514-3), indexed in Pubmed: [8326579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8326579/).
109. Barney J, Churchill E. Adenocarcinoma of the kidney with metastasis to the lung: cured by nephrectomy and lobectomy. *J Urol.* 1939; 42(3): 269–276, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)71516-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)71516-9).
110. Ouzaid I, Capitanio U, Staehler M, et al. Young Academic Urologists Kidney Cancer Working Group of the European Association of Urology. Surgical metastasectomy in renal cell carcinoma: a systematic review. *Eur Urol Oncol.* 2019; 2(2): 141–149, doi: [10.1016/j.euo.2018.08.028](https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.08.028), indexed in Pubmed: [31017089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31017089/).
111. Achkar T, Maranchie J, Appleman L. Metastasectomy in advanced renal cell carcinoma: a systematic review. *Kidney Cancer.* 2019; 3(1): 31–40, doi: [10.3233/kca-180042](https://doi.org/10.3233/kca-180042).
112. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al. PROTECT investigators. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2017; 35(35): 3916–3923, doi: [10.1200/JCO.2017.73.5324](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.5324), indexed in Pubmed: [28902533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28902533/).
113. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 387(10032): 2008–2016, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)00559-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00559-6), indexed in Pubmed: [26969090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26969090/).
114. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med.* 2016. doi: [10.1056/NEJMoa1611406](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611406)
115. Larkin J, Eisen T. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006; 60(3): 216–226, doi: [10.1016/j.critrevonc.2006.06.008](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2006.06.008).
116. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009. doi: [10.1200/JCO.2008.20.1293](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.1293)
117. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013; 369(8): 722–731, doi: [10.1056/NEJMoa1303989](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989), indexed in Pubmed: [23964934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23964934/).
118. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol.* 2014; 32(14): 1412–1418, doi: [10.1200/JCO.2013.50.8267](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.8267), indexed in Pubmed: [24687826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687826/).
119. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013; 31(30): 3791–3799, doi: [10.1200/JCO.2012.47.4940](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.4940), indexed in Pubmed: [24019545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24019545/).
120. Nosov DA, Esteves B, Lipatov ON, et al. Antitumor activity and safety of tivozanib (AV-951) in a phase II randomized discontinuation trial in patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2012. doi: [10.1200/JCO.2011.35.3524](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.3524)
121. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(13): 1287–1294, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70465-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70465-0), indexed in Pubmed: [24206640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24206640/).
122. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer.* 2018; 94: 115–125, doi: [10.1016/j.ejca.2018.02.012](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.02.012), indexed in Pubmed: [29550566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29550566/).
123. Hudes GR, Carducci MA, Choueiri TK, et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356(22): 2271–2281, doi: [10.1056/NEJMoa066838](https://doi.org/10.1056/NEJMoa066838), indexed in Pubmed: [17538086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17538086/).
124. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. CheckMate 214 investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(10): 1370–1385, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30413-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30413-9), indexed in Pubmed: [31427204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31427204/).
125. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. CheckMate 214 investigators, CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(14): 1277–1290, doi: [10.1056/NEJMoa1712126](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126), indexed in Pubmed: [29562145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562145/).
126. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2019; 380(12): 1116–1127, doi: [10.1056/NEJMoa1816714](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816714), indexed in Pubmed: [30779529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779529/).
127. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2019; 380(12): 1103–1115, doi: [10.1056/NEJMoa1816047](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816047), indexed in Pubmed: [30779531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779531/).
128. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. 6960_PR Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: First results from the randomized phase III CheckMate 9ER trial. *Ann Oncol.* 2020; 31: S1159. doi: [10.1016/j.annonc.2020.08.2257](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2257)
129. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021; 384(9): 829–841, doi: [10.1056/NEJMoa2026982](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026982), indexed in Pubmed: [33657295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33657295/).
130. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021; 384(14): 1289–1300, doi: [10.1056/NEJMoa2035716](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035716), indexed in Pubmed: [33616314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33616314/).

131. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010; 116(18): 4256–4265, doi: [10.1002/cncr.25219](https://doi.org/10.1002/cncr.25219), indexed in Pubmed: [20549832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20549832/).
132. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(6): 552–562, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70093-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70093-7), indexed in Pubmed: [23598172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23598172/).
133. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(7): 917–927, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30107-3), indexed in Pubmed: [27279544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27279544/).
134. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015. doi: [10.1056/NEJMoa1510665](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665)
135. Cella D, Grünwald V, Nathan P, et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(7): 994–1003, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30125-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30125-5), indexed in Pubmed: [27283863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27283863/).
136. Cella D, Escudier B, Tannir NM, et al. Quality of life outcomes for cabozantinib versus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma: METEOR phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(8): 757–764, doi: [10.1200/JCO.2017.75.2170](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.2170), indexed in Pubmed: [29377755](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29377755/).
137. Wells JC, Stukalin I, Norton C, et al. Third-line Targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol*. 2017; 71(2): 204–209, doi: [10.1016/j.eururo.2016.05.049](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.049), indexed in Pubmed: [27318422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27318422/).
138. Naito S, Ichiyanagi O, Kato T, et al. Effect of third- and fourth-line systemic therapies for metastatic renal cell carcinoma. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 15451, doi: [10.1038/s41598-019-51305-7](https://doi.org/10.1038/s41598-019-51305-7), indexed in Pubmed: [31664053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31664053/).
139. Vallet S, Pahernik S, Höfner T, et al. Renal Cancer Center at the National Center for Tumor Diseases (NCT) Heidelberg, Germany. Efficacy of targeted treatment beyond third-line therapy in metastatic kidney cancer: retrospective analysis from a large-volume cancer center. *Clin Genitourin Cancer*. 2015; 13(3): e145–e152, doi: [10.1016/j.clgc.2014.12.012](https://doi.org/10.1016/j.clgc.2014.12.012), indexed in Pubmed: [25596830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25596830/).
140. Ralla B, Erber B, Goranova I, et al. Efficacy of fourth-line targeted therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis. *World J Urol*. 2016; 34(8): 1147–1154, doi: [10.1007/s00345-015-1740-z](https://doi.org/10.1007/s00345-015-1740-z), indexed in Pubmed: [26676614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26676614/).
141. Yip SM, Wells C, Moreira R, et al. Checkpoint inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Cancer*. 2018; 124(18): 3677–3683, doi: [10.1002/cncr.31595](https://doi.org/10.1002/cncr.31595), indexed in Pubmed: [30307610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30307610/).
142. Santoni M, Heng DY, Bracarda S, et al. Real-world data on cabozantinib in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma: focus on sequences and prognostic factors. *Cancers (Basel)*. 2019; 12(1), doi: [10.3390/cancers12010084](https://doi.org/10.3390/cancers12010084), indexed in Pubmed: [31905816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31905816/).
143. Prisciandaro M, Ratta R, Massari F, et al. Safety and efficacy of cabozantinib in metastatic renal-cell carcinoma: real-world data from an Italian managed access program. *Clin Genitourin Cancer*. 2018; 16(4): e945–e951, doi: [10.1016/j.clgc.2018.03.014](https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.03.014), indexed in Pubmed: [29753637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29753637/).
144. Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(3): 286–296, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70030-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70030-0), indexed in Pubmed: [24556040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24556040/).
145. Escudier B, Sharma P, McDermott DF, et al. CheckMate 025 investigators, CheckMate 025 investigators. CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2017; 72(6): 962–971, doi: [10.1016/j.eururo.2017.02.010](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.02.010), indexed in Pubmed: [28262413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262413/).
146. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(3): 378–388, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00515-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00515-X), indexed in Pubmed: [26794930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26794930/).
147. Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. *Eur Urol*. 2016; 69(5): 866–874, doi: [10.1016/j.eururo.2015.10.049](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.10.049), indexed in Pubmed: [26626617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26626617/).
148. Schöffski P, Wozniak A, Escudier B, et al. Crizotinib achieves long-lasting disease control in advanced papillary renal-cell carcinoma type 1 patients with MET mutations or amplification. EORTC 90101 CREATE trial. *Eur J Cancer*. 2017; 87: 147–163, doi: [10.1016/j.ejca.2017.10.014](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.014), indexed in Pubmed: [29149761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29149761/).
149. Oudard S, Banu E, Vieillefond A, et al. GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales). Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales) study. *J Urol*. 2007; 177(5): 1698–1702, doi: [10.1016/j.juro.2007.01.063](https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.01.063), indexed in Pubmed: [17437788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17437788/).
150. Shah AY, Karam JA, Malouf GG, et al. Management and outcomes of patients with renal medullary carcinoma: a multicentre collaborative study. *BJU Int*. 2017; 120(6): 782–792, doi: [10.1111/bju.13705](https://doi.org/10.1111/bju.13705), indexed in Pubmed: [27860149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27860149/).
151. Iacovelli R, Modica D, Palazzo A, et al. Clinical outcome and prognostic factors in renal medullary carcinoma: A pooled analysis from 18 years of medical literature. *Can Urol Assoc J*. 2015; 9(3-4): E172–E177, doi: [10.5489/cuaj.2373](https://doi.org/10.5489/cuaj.2373), indexed in Pubmed: [26085875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26085875/).
152. Dason S, Allard C, Sheridan-Jonah A, et al. Management of renal collecting duct carcinoma: a systematic review and the McMaster experience. *Curr Oncol*. 2013; 20(3): e223–e232, doi: [10.3747/co.20.1230](https://doi.org/10.3747/co.20.1230), indexed in Pubmed: [23737692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23737692/).
153. Beckermann KE, Sharma D, Chaturvedi S, et al. Renal Medullary Carcinoma: Establishing Standards in Practice. *J Oncol Pract*. 2017; 13(7): 414–421, doi: [10.1200/JOP.2017.020909](https://doi.org/10.1200/JOP.2017.020909), indexed in Pubmed: [28697319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28697319/).
154. Juusela H, Malmio K, Alfthan O, et al. Preoperative irradiation in the treatment of renal adenocarcinoma. *Scand J Urol Nephrol*. 1977; 11(3): 277–281, doi: [10.3109/00365597709179965](https://doi.org/10.3109/00365597709179965), indexed in Pubmed: [594674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/594674/).
155. Paly JJ, Hallemeier CL, Biggs PJ, et al. Outcomes in a multi-institutional cohort of patients treated with intraoperative radiation therapy for advanced or recurrent renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 88(3): 618–623, doi: [10.1016/j.ijrobp.2013.11.207](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.11.207), indexed in Pubmed: [24411190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24411190/).
156. Kjaer M, Iversen P, Hvidt V, et al. A randomized trial of postoperative radiotherapy versus observation in stage II and III renal adenocarcinoma. A study by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. *Scand J Urol Nephrol*. 1987; 21(4): 285–289, doi: [10.3109/00365598709180784](https://doi.org/10.3109/00365598709180784), indexed in Pubmed: [3445125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3445125/).
157. Ulutin HC, Aksu G, Fayda M, et al. The value of postoperative radiotherapy in renal cell carcinoma: a single-institution experience. *Tumori*. 2006; 92(3): 202–206, indexed in Pubmed: [16869236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16869236/).
158. Tunio MA, Hashmi A, Rafi M. Need for a new trial to evaluate post-operative radiotherapy in renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*. 2010; 21(9): 1839–1845, doi: [10.1093/annonc/mdq028](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq028), indexed in Pubmed: [20139152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20139152/).
159. Chang JH, Cheung P, Erler D, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy for primary renal cell carcinoma in non-surgical candidates: initial clinical experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016; 28(9): e109–e114, doi: [10.1016/j.clon.2016.04.002](https://doi.org/10.1016/j.clon.2016.04.002), indexed in Pubmed: [27131756](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27131756/).
160. Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2014; 15(12): e549–e561, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70235-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70235-9), indexed in Pubmed: [25439697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439697/).
161. Kothari G, Foroudi F, Gill S, et al. Outcomes of stereotactic radiotherapy for cranial and extracranial metastatic renal cell carcinoma: a systematic review. *Acta Oncol*. 2015; 54(2): 148–157, doi: [10.3109/0284186X.2014.939298](https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.939298), indexed in Pubmed: [25140860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25140860/).
162. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(8): 1040–1048, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30414-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30414-X), indexed in Pubmed: [28687375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28687375/).
163. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(8): 1049–1060, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30441-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30441-2), indexed in Pubmed: [28687377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28687377/).
164. Lee J, Hodgson D, Chow E, et al. A phase II trial of palliative radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005; 104(9): 1894–1900, doi: [10.1002/cncr.21410](https://doi.org/10.1002/cncr.21410), indexed in Pubmed: [16177996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16177996/).
165. Siva S, Kothari G, Muacevic A, et al. Radiotherapy for renal cell carcinoma: renaissance of an overlooked approach. *Nat Rev Urol*. 2017; 14(9): 549–563, doi: [10.1038/nrurol.2017.87](https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.87), indexed in Pubmed: [28631740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28631740/).

166. Scoll BJ, Wong YN, Egleston BL, et al. Age, tumor size and relative survival of patients with localized renal cell carcinoma: a surveillance, epidemiology and end results analysis. *J Urol.* 2009; 181(2): 506–511, doi: [10.1016/j.juro.2008.10.026](https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.10.026), indexed in Pubmed: [19084868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19084868/).
167. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int.* 2009; 103(11): 1496–1500, doi: [10.1111/j.1464-410X.2008.08259.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08259.x), indexed in Pubmed: [19076149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19076149/).
168. Beisland C, Guðbrandsdóttir G, Reisæter LAR, et al. A prospective risk-stratified follow-up programme for radically treated renal cell carcinoma patients: evaluation after eight years of clinical use. *World J Urol.* 2016; 34(8): 1087–1099, doi: [10.1007/s00345-016-1796-4](https://doi.org/10.1007/s00345-016-1796-4), indexed in Pubmed: [26922650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26922650/).
169. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol.* 2004; 22(16): 3316–3322, doi: [10.1200/JCO.2004.09.104](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.09.104), indexed in Pubmed: [15310775](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15310775/).
170. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002; 20(23): 4559–4566, doi: [10.1200/JCO.2002.05.111](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.05.111), indexed in Pubmed: [12454113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12454113/).
171. Pettus JA, Jang TL, Thompson RH, et al. Effect of baseline glomerular filtration rate on survival in patients undergoing partial or radical nephrectomy for renal cortical tumors. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(10): 1101–1106, doi: [10.4065/83.10.1101](https://doi.org/10.4065/83.10.1101), indexed in Pubmed: [18828969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18828969/).
172. Bruno JJ, Snyder ME, Motzer RJ, et al. Renal cell carcinoma local recurrences: impact of surgical treatment and concomitant metastasis on survival. *BJU Int.* 2006; 97(5): 933–938, doi: [10.1111/j.1464-410X.2006.06076.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06076.x), indexed in Pubmed: [16643473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16643473/).
173. Sandhu SS, Symes A, A'Hern R, et al. Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2005; 95(4): 522–525, doi: [10.1111/j.1464-410X.2005.05331.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05331.x), indexed in Pubmed: [15705072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15705072/).
174. Bani-Hani AH, Leibovich BC, Lohse CM, et al. Associations with contralateral recurrence following nephrectomy for renal cell carcinoma using a cohort of 2,352 patients. *J Urol.* 2005; 173(2): 391–394, doi: [10.1097/01.ju.0000148951.71353.8b](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000148951.71353.8b), indexed in Pubmed: [15643178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15643178/).
175. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol.* 2004; 171(6 Pt 1): 2181–2185, doi: [10.1097/01.ju.0000124846.37299.5e](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000124846.37299.5e), indexed in Pubmed: [15126781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126781/).
176. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FKH, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol.* 2007; 25(11): 1316–1322, doi: [10.1200/JCO.2006.06.1218](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.1218), indexed in Pubmed: [17416852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17416852/).
177. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol.* 2005; 174(2): 466–72; discussion 472; quiz 801, doi: [10.1097/01.ju.0000165572.38887.da](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000165572.38887.da), indexed in Pubmed: [16006866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16006866/).

Krzysztof Czerwiński¹, Małgorzata Chmielewska²

¹Studium Farmakoekonomiki, HTA, Marketingu i Prawa Farmaceutycznego, Politechnika Warszawska, Szkoła Biznesu w Warszawie

²Katedra Toksykologii Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny w Warszawie

Alternatywne metody leczenia przeciwnowotworowego — nadzieja czy zagrożenie? (badanie jakościowe)

Alternative therapies in cancer treatment — hope or threat? (qualitative research)

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Czerwiński K, Chmielewska M. Alternative therapies in cancer treatment — hope or threat? (qualitative research). *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2021.0006.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

mgr Krzysztof Czerwiński
 Studium Farmakoekonomiki, HTA,
 Marketingu i Prawa Farmaceutycznego,
 Politechnika Warszawska, Szkoła Biznesu
 w Warszawie
 e-mail: k.czerwinski80@gmail.com

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Chorzy na nowotwory podlegają silnym emocjom i mogą mieć trudności z krytyczną oceną otrzymywanych informacji na temat skuteczności oferowanego leczenia, a przez to są podatni na wybór metod alternatywnych i niejednokrotnie rezygnują z postępowania zalecanego przez lekarzy. Celem niniejszego badania była analiza sposobu przekazywania informacji chorym na nowotwory przez osoby promujące metodę alternatywną, jaką jest stosowanie wlewów dożylnych z witaminy C.

Materiał i metody. Technikę badawczą stanowiły uporządkowane wywiady indywidualne, przeprowadzone z inż. Jerzym Ziębą — autorem książki *Ukryte terapie. Czego ci lekarz nie powie* (część 1 i 2) oraz z dr Agnieszką Jagiello-Gruszfeld — lekarzem klinicystą z Warszawskiego Centrum Onkologii. Badanie pogłębiono o przegląd literatury naukowej na temat leczenia witaminą C oraz czynników wpływających na zachowanie chorych ze stwierdzonym nowotworem (w tym — źródeł wiedzy, z których korzystają).

Wyniki. Odnotowuje się znaczną dysproporcję w ocenie skuteczności leczenia witaminą C dokonywanej przez osoby promujące medycynę alternatywną i klinicystów. Widoczne różnice dotyczą poziomu obiektywności, czytelności oraz częstości przekazywanych informacji o leczeniu niekonwencjonalnym w chorobie nowotworowej.

Wnioski. Uzyskane wyniki wskazują na potrzebę zwiększenia dostępności dla chorych na nowotwory przekazywanych bezpośrednio przez lekarzy informacji o zagrożeniach związanych z niewłaściwym leczeniem. W postępowaniu diagnostyczno-leczniczym ważną jest świadomość następstw określonego sposobu i określonej jakości rozmowy lekarza z chorym na temat terapii alternatywnych, gdyż może ona determinować decyzję chorego o wyborze terapii.

Słowa kluczowe: medycyna alternatywna, terapie alternatywne, witamina C, onkologia, pacjenci z chorobą nowotworową, jakość informacji o zdrowiu, podejmowanie decyzji, wybór leczenia

ABSTRACT

Introduction. Oncological patients, subject to strong emotions, may find it difficult to critically evaluate the information they receive on the effectiveness of the treatment offered, and therefore are susceptible to alternative methods, often abandoning the therapy recommended by a physician. The aim of this study was to analyze the way information is communicated to cancer patients by people promoting an alternative therapy, the use of intravenous infusions of vitamin C.

Material and methods. The research technique consisted of structured individual interviews conducted with Jerzy Zięba M.Eng. — author of the books: *Hidden Therapies* “What a doctor won't tell you” part. 1 and 2, and with Dr Agnieszka Jagiello-Gruszfeld — a clinician from the Warsaw Oncology Centre. The study was expanded by a review of the scientific literature on vitamin C therapy and factors influencing the behavior of patients with diagnosed cancer, including the sources of information they use.

Results. There is a significant disproportion in the assessment of the effectiveness of vitamin C treatment made by people promoting alternative medicine and clinicians. Visible differences relate to the level of objectivity, legibility, as well as the frequency of information provided about unconventional cancer treatment methods.

Conclusions. The obtained results indicate the need to increase the availability of information provided directly by physicians about the dangers of inappropriate treatments for cancer patients. In diagnostic and treatment procedures it is important to be aware of the consequences of a specific method and the quality of the conversation between the physician and the patient about alternative therapies, as it may determine the patient's decision to choose a treatment.

Key words: alternative medicine, alternative therapies, vitamin C, oncology, cancer patients, health information quality, decision making, choice of treatment

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 4: 233-237

Wprowadzenie

W ostatnich latach w mediach obserwowana jest wzmożona aktywność ruchów społecznych kwestionujących stosowanie uznanych metod leczenia w poważnych chorobach, do których należą nowotwory. Przeciwnicy podkreślają działania niepożądane chemioterapii, zarzucają firmom farmaceutycznym biznesowe podejście do sprzedaży leków, lekarzom zaś — brak zaufania do naturoterapii i niezajomość wyników badań klinicznych w zakresie leczenia niekonwencjonalnego [1].

Chorzy na nowotwory podlegają silnym emocjom w związku z poważną chorobą i mogą mieć trudności z racjonalną oceną otrzymywanych informacji. W konsekwencji część z nich odmawia podejmowania leczenia zalecanego przez lekarzy [2]. Zamiast tego pacjenci skłonni są do stosowania metod alternatywnych [3-5], które są promowane przez osoby bez wykształcenia medycznego i narażają chorych na pogorszenie stanu zdrowia [6].

Materiał i metody

Charakterystyka chorych na nowotwory — uwarunkowania psychologiczne

Chorzy z rozpoznaniem nowotworów są narażeni na działanie silnego stresu. Często najtrudniejszym momentem dla chorych jest nie moment ustalenia rozpoznania, ale nawrót choroby. Osoby świeżo zdiagnozowane mają nadzieję na skuteczność leczenia, natomiast w sytuacjach niepowodzenia powstaje w nich głęboka frustracja [7]. Dodatkowo, chorzy zwykle odczuwają już wtedy negatywne skutki terapii (np. utratę masy ciała, osłabienie, wypadanie włosów). Muszą poważnie zmierzyć się z faktem, że ich plany na przyszłość powinny ulec weryfikacji. Jeśli uwzględni się wymienione aspekty, zrozumiałe wydaje się, że chorzy na nowotwory nie zawsze są w stanie obiektywnie ocenić informacje, jakie otrzymują na temat swojego stanu zdrowia oraz proponowanych metod leczenia. Dlatego manipulowanie pacjentami onkologicznymi przez przedstawianie im określonych informacji, które mają ograniczone poparcie w rzetelnej literaturze, jako prawdziwych jest

łatwiejsze niż w przypadku osób zdrowych. Kiedy ludzie przeżywają silne emocje, ich racjonalne myślenie ulega ograniczeniu — chorzy na nowotwory z zasady mają poczucie zagrożenia [8].

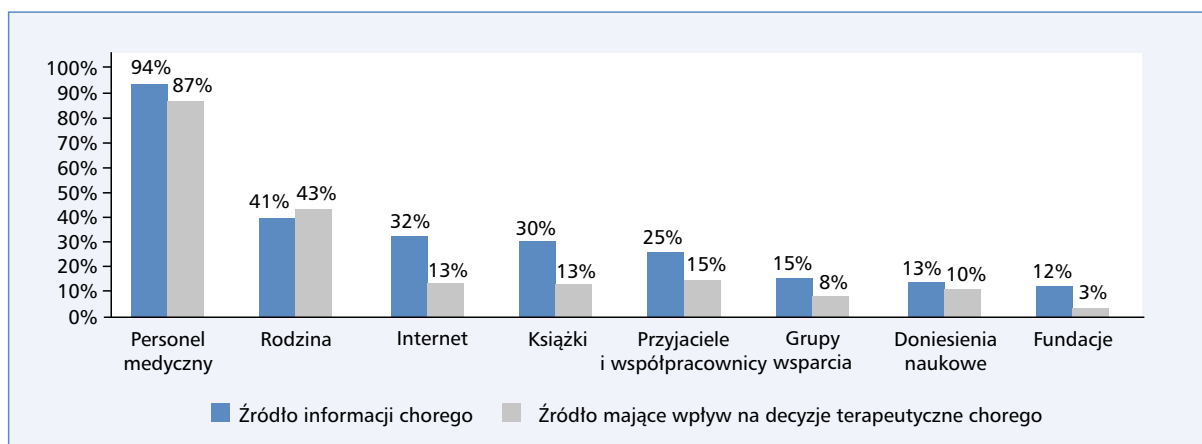
Wyniki

Źródła wiedzy pacjenta o chorobie nowotworowej

Pacjenci onkologiczni mają obecnie szanse, by aktywnie uczestniczyć w procesie podejmowania decyzji dotyczących ich leczenia, co wynika z coraz większego dostępu do informacji na temat chorób oraz możliwych do wykorzystania opcji terapeutycznych. Szczególnie łatwo ze zdobywaniem informacji radzą sobie osoby młodsze i lepiej wykształcone oraz posiadające wyższe dochody [9]. Osoby udzielające porady zdrowotnej powinny mieć świadomość faktu, że chorzy mogą weryfikować otrzymane od nich informacje na podstawie dostępnych im źródeł wiedzy. Pacjenci będą pozyskiwać wiedzę na temat swojej choroby z każdego rodzaju miejsc pozostających w ich zasięgu. Opublikowane wyniki prowadzonego wśród chorych na nowotwory badania ACCESS [9] wskazują, że 69% osób zgłaszało pozyskiwanie wiedzy ze źródeł innych niż personel medyczny. Dodatkowo, 60% przyznało, że co najmniej jedno źródło poza personelem medycznym wpłynęło na ich decyzję co do sposobu leczenia. Takimi czynnikami wpływającymi na decyzję terapeutyczną mogą być — przykładowo — rodzina (42,7%) lub internet (31,9%). Szczegółowe dane na temat źródeł wiedzy oraz ich wpływu na decyzje dotyczące leczenia chorych na nowotwory przedstawia rycina 1 [9].

Warto zwrócić uwagę na wpływ internetu na podejmowanie decyzji terapeutycznych. Informacje uzyskane z internetu wpływały na decyzje 13,3% chorych — odsetek ten był wyższy u osób w wieku poniżej 55 lat (21,0%), lepiej wykształconych (24,8%) oraz zamożniejszych (31,1%). W tych samych grupach literatura naukowa miała wpływ na decyzje terapeutyczne odpowiednio w 13,8%, 23,1% oraz 23,4% przypadków.

Według najnowszych doniesień naukowych [10] 96% chorych na nowotwory, biorących udział w badaniach klinicznych I fazy, polega na lekarzu jako



Rycina 1. Źródła wiedzy chorych na nowotwory i ich wpływ na decyzje terapeutyczne — badanie ACCESS [9]

na głównym źródle wiedzy, a 89% pacjentów używa internetu do zdobywania informacji na tematy związane z chorobą [10].

Nie bez znaczenia w dokonaniu wyboru terapii przez chorych na nowotwory ma jakość komunikacji lekarz–pacjent. Badania ujawniają, że krytykowanie chorych za stosowanie terapii alternatywnych lub zła komunikacja i brak okazanej empatii mogą być przyczyną decyzji o zastosowaniu terapii alternatywnych, a nawet odrzuceniu leczenia polecanego przez lekarzy. Natomiast dobra komunikacja może warunkować poddanie się terapii alternatywnej w ramach uzupełnienia, a nie zamiast leczenia konwencjonalnego [2, 11].

Informacje dostępne na profesjonalnych portalach internetowych przeznaczonych dla chorych na nowotwory (np. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>; <https://www.nfz.gov.pl/dla-pacjenta/informacje-o-swiadczeniach/pakiet-onkologiczny/>; <http://www.sarcoma.pl/baza-wiedzy/abc-pacjenta-onkologicznego/>; <http://www.onkonet.pl/>) są wystarczające pod względem ilościowym i jakościowym. Zdarza się jednak, że chorzy zamiast z wiarygodnych stron www mogą czerpać swoją wiedzę z portali nienaukowych (np. filmy z serwisu YouTube). Takie wątpliwe merytorycznie treści znajdują się — przykładowo — na kanale prowadzonym przez Jerzego Ziębę. Rozpoznał on informacje na temat różnego rodzaju alternatywnych terapii najczęściej występujących schorzeń (w tym nowotworów). Należy zauważyć, że jego kanał ma ponad 113 000 subskrypcji, a dla porównania, kanał Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO) nie ma ani jednej subskrypcji. Ponadto, oglądalność filmów Jerzego Zięby dotyczących leczenia przeciwnowotworowego notuje się na poziomie od 100 000 do 300 000 widzów, na kanale PTO oglądalność jest zaś istotnie niższa (nieco ponad 500 osób), przy czym warto zaznaczyć, że dostępny jest tam tylko jeden film (stan na 17.05.2019).

Dyskusja

Terapie alternatywne — różne punkty widzenia

Według promotora terapii alternatywnych Jerzego Zięby, autora książki *Ukryte terapie. Czego ci lekarz nie powie* (część 1 i 2), przyczyną chorób nowotworowych jest wadliwa praca układu immunologicznego. Dlatego aby wyleczyć nowotwór, należy działać przyczynowo, tzn. wzmacniając odporność. Jednocześnie Jerzy Zięba stwierdza, że chemio- i radioterapia niszczą układ odpornościowy, co utrudnia leczenie naturoterapią. Według niego leczenie przeciwnowotworowe — szczególnie w przypadkach, w których według medycyny akademickiej istnieją nikłe szanse na przeżycie i stosowana jest już tylko opieka paliatywna — powinno polegać na stosowaniu dożylnych wlewów witaminy C, co — według autora — ma przynosić dobre efekty i pozwalać na uratowanie chorych. W swoich stwierdzeniach Jerzy Zięba powołuje się zarówno na literaturę naukową, jak i na doniesienia chorych, którzy opisywali mu przypadki wyleczenia nowotworu za pomocą witaminy C. Pomija jednak fakt, że prace na temat skuteczności witaminy C nie są jednoznaczne. Według najnowszej metaanalizy badań klinicznych [12] u osób, u których stosowano wlewy z witaminy C, nie zaobserwowano wydłużenia życia ani poprawy innych mierników zaawansowania choroby nowotworowej [12]. Jerzy Zięba krytycznie odnosi się do autorytetów medycznych kwestionujących opisywane przez niego metody leczenia: „(...) polscy lekarze z profesorami medycyny włącznie, którzy najczęściej mnie atakują, (...) nie rozumieją mechanizmów działania witaminy C, a się wypowiadają tylko dlatego, że są lekarzami albo mają tytuł profesorski, i to już im pozwala opowiadać kompletne bzdury”.

Powoływanie się przez Jerzego Ziębę na badania naukowe (metoda socjotechniki: symbol autorytetu) [13], przy jednoczesnym podważaniu wiedzy lekarzy,

często powoduje, że chorzy z nowotworami porzucają konwencjonalne leczenie na rzecz naturoterapii.

Takie przypadki obserwowała dr n. med. Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld z Kliniki Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii: „Często pacjenci docierają do nas w momencie, gdy taka terapia okazała się nieskuteczna. Pacjent po rozpoznaniu nowotworu ‘ginał nam z oczu’, np. na rok, i trafił do nas w znacznie bardziej zaawansowanym stadium choroby nowotworowej. Okazywało się, że przez ten rok stosował leczenie niekonwencjonalne. To wzbudza w lekarzu złość i irytację. Trudno ją przelać na chorego, ale ma się ochotę powiedzieć: masz to, czego chciałeś. Oczywiście nie można tego zrobić, ale takie uczucie nam towarzyszy”.

Doktor Gruszfeld poddała analizie literaturę dotyczącą skuteczności naturoterapii u chorych na nowotwory. Stwierdza jednoznacznie: „Zapoznałam się z literaturą dotyczącą tej formy terapii, żeby móc dyskutować z pacjentami. Oczywiście mówię o literaturze typowo medycznej, czyli opublikowanej w wiarygodnych, międzynarodowych czasopismach. Na podstawie tej literatury niestety muszę powiedzieć, że terapia witaminą C nie jest metodą, która ma w jakikolwiek sposób udokumentowaną skuteczność. Prowadzono kilkanaście badań z randomizacją w różnych grupach chorych, u których najczęściej choroba była bardzo zaawansowana. W części tych badań chorzy otrzymywali terapię konwencjonalną i do tego witaminę C lub placebo. W niektórych badaniach — nawet z udziałem chorych w skrajnie zaawansowanym stadium choroby nowotworowej — otrzymywali oni witaminę C albo placebo. Praktycznie nie było istotnych statystycznie różnic między tymi dwiema grupami”.

Opinię dr Gruszfeld potwierdza najnowsza metaanaliza badań klinicznych z zastosowaniem witaminy C u chorych na nowotwory [12]. Objęła ona 19 badań z lat 1974–2018. W większości z nich witamina C nie była główną interwencją, tylko lekiem dodatkowym do innych preparatów. Osiem badań zakładało stosowanie witaminy C dożylnie. W kolejnych 8 stosowano suplementację doustną jednocześnie z podawaniem dożylnym lub po nim. W 3 badaniach stosowano tylko witaminę C podawaną doustnie. Publikacje z badań dotyczyły wpływu witaminy C na:

- przeżywalność chorych (10 artykułów);
- odpowiedź na leczenie (9 artykułów);
- jakość życia (7 artykułów);
- bezpieczeństwo terapii (14 artykułów).

W żadnym z badań nie opisano dokładnie procesu doboru i randomizacji chorych, co negatywnie wpływa na ocenę ich jakości. Z 10 badań oceniających przeżywalność chorych tylko w 1 badaniu z randomizacją wykazano istotny wpływ witaminy C podawanej dożylnie na przeżywalność chorych. W 6 z 9 badań mierzących wpływ witaminy C na odpowiedź na leczenie obserwo-

wano korzystne efekty. Autorzy metaanalizy podkreślają jednak, że kryteria oceny efektów były wysoce subiektywne i z wyjątkiem 1 badania nie zostały potwierdzone za pomocą badań patomorfologicznych.

Wnioski

Chorem z rozpoznaniem nowotworu trudno jest obiektywnie ocenić rzetelność pojawiających się w przestrzeni medialnej informacji na temat bezpieczeństwa i efektywności leczenia przeciwnowotworowego. W opinii zarówno dr Agnieszki Jagiełło-Gruszfeld, jak i inż. Jerzego Zięby chorzy na nowotwory podlegają silnym emocjom, które mają wpływ na ich decyzje o wyborze terapii. Zasadnicze różnice można natomiast zauważyć w ocenie skuteczności terapii, dokonanej przez osoby udzielające wywiadu. Doktor Jagiełło-Gruszfeld opiera swoje stanowisko na wynikach metaanaliz badań klinicznych — dowodach naukowych o najwyższym poziomie wiarygodności, natomiast inż. Zięba buduje swoje opinie na podstawie przesłanek teoretycznych dotyczących antyoksydacyjnego działania witaminy C opisanego w literaturze medycznej. Wspiera się też deklaracjami chorych. Ignoruje przy tym wiarygodne dowody naukowe, które nie potwierdzają jego założeń. Wyciąga daleko idące wnioski na podstawie wątpliwych przesłanek.

Należy również zwrócić uwagę na istnienie znaczącej asymetrii w komunikacji z chorymi na nowotwory w internecie ze strony profesjonalistów medycznych [6, 14] — szczególnie lekarzy i farmaceutów — i pseudoautorytetów medycznych. Notowana dysproporcja dotyczy poziomu obiektywności informacji, częstości i formy ich przekazu. Zdecydowanie mniej i rzadziej dostępne są dla chorych wiarygodne doniesienia z badań klinicznych (np. artykuły naukowe), których treść byłaby zrozumiała dla osób z wykształceniem innym niż medyczne. Notowany jest natomiast łatwy dostęp do wiadomości negujących profesjonalne doniesienia, prezentowanych prostym, przystępnym językiem.

Istotnym krokiem w kierunku zwiększenia świadomości chorych w zakresie możliwych zagrożeń i konsekwencji niewłaściwego leczenia przeciwnowotworowego byłaby intensyfikacja przekazu pochodzącego bezpośrednio od lekarzy. W przeciwnym razie liczba osób, które zdecydują się porzucić terapię opartą na dowodach naukowych (EBM, *evidence based medicine*) na rzecz leczenia o nieudowodnionej skuteczności, może rosnąć.

W postępowaniu diagnostyczno-leczniczym oraz edukacji lekarzy istotna może być większa świadomość potencjalnych pozytywnych efektów i negatywnych skutków komunikacji lekarz–chory, co szczególnie odnosi się do zagadnienia terapii alternatywnych.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Zięba J. Ukryte terapie. Czego ci lekarz nie powie. EGIDA Consulting, Rzeszów 2016: 143–199.
- Salamonsen A. Doctor-patient communication and cancer patients' choice of alternative therapies as supplement or alternative to conventional care. *Scand J Caring Sci.* 2013; 27(1): 70–76, doi: [10.1111/j.1471-6712.2012.01002.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-6712.2012.01002.x), indexed in Pubmed: [22583118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22583118/).
- Bauer F, Schmidt T, Eisfeld H, et al. Complementary therapies in medicine. *Complement Ther Med.* 2018; 41: 105–110, doi: [10.1016/j.ctim.2018.09.008](https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.09.008).
- Klafke N, Elliott JA, Wittert GA, et al. Prevalence and predictors of complementary and alternative medicine (CAM) use by men in Australian cancer outpatient services. *Ann Oncol.* 2012; 23(6): 1571–1578, doi: [10.1093/annonc/mdr521](https://doi.org/10.1093/annonc/mdr521), indexed in Pubmed: [22056972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056972/).
- Olchowska-Kotala A. Individual differences in cancer patients' willingness to use complementary and alternative medicine. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University. Adv Clin Exp Med.* 2013; 22: 855–860, PMID: 24431315.
- Üstündağ S, Demir Zencirci A. Complementary and Alternative Medicine Use Among Cancer Patients and Determination of Affecting Factors: A Questionnaire Study. *Holist Nurs Pract.* 2015; 29(6): 357–369, doi: [10.1097/HNP.0000000000000113](https://doi.org/10.1097/HNP.0000000000000113), indexed in Pubmed: [26465625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26465625/).
- Blanchard CG, Ruckdeschel JC. Psychosocial aspects of cancer in adults: implications for teaching medical students. *J Cancer Educ.* 1986; 1(4): 237–248, doi: [10.1080/08858198609527840](https://doi.org/10.1080/08858198609527840), indexed in Pubmed: [3079146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3079146/).
- Gulla B, Izydorzycz B, Kubiak R. Godność i intymność pacjenta. Aspekty psychologiczne i prawne. Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Kraków 2019: 43–57.
- Walsh MC, Trentham-Dietz A, Schroepfer TA, et al. Cancer information sources used by patients to inform and influence treatment decisions. *J Health Commun.* 2010; 15(4): 445–463, doi: [10.1080/10810731003753109](https://doi.org/10.1080/10810731003753109), indexed in Pubmed: [20574881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20574881/).
- George GC, Iwuanyanwu EC, Buford AS, et al. Cancer-Related internet use and its association with patient decision making and trust in physicians among patients in an early drug development clinic: a questionnaire-based cross-sectional observational study. *J Med Internet Res.* 2019; 21(3): e10348, doi: [10.2196/10348](https://doi.org/10.2196/10348), indexed in Pubmed: [30869638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30869638/).
- Citrin DL, Bloom DL, Grutsch JF, et al. Beliefs and perceptions of women with newly diagnosed breast cancer who refused conventional treatment in favor of alternative therapies. *Oncologist.* 2012; 17(5): 607–612, doi: [10.1634/theoncologist.2011-0468](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0468), indexed in Pubmed: [22531358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22531358/).
- van Gorkom GNY, Lookermans EL, Van Elssen CH, et al. The effect of vitamin C (ascorbic acid) in the treatment of patients with cancer: a systematic review. *Nutrients.* 2019; 11(5), doi: [10.3390/nu11050977](https://doi.org/10.3390/nu11050977), indexed in Pubmed: [31035414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31035414/).
- Cialdini R. Wywieranie wpływu na ludzi: Teoria i Praktyka. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Gdańsk 2020.
- Arif N, Ghezzi P. Quality of online information on breast cancer treatment options. *Breast.* 2018; 37: 6–12, doi: [10.1016/j.breast.2017.10.004](https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.10.004), indexed in Pubmed: [29040893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29040893/).

Piotr J. Wysocki

 Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie

Postęp w zakresie leczenia systemowego raka jelita grubego

Recent progress in the systemic treatment of colorectal cancer

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

 Wysocki PJ. Recent progress in the systemic treatment of colorectal cancer. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2020.0044.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki

Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński

 — *Collegium Medicum*, Kraków

e-mail: piotr.wysocki@uj.edu.pl

STRESZCZENIE

W ciągu ostatniej dekady dokonał się istotny postęp zarówno w zakresie bezpieczeństwa, jak i efektywności leczenia chorych na raka jelita grubego. Ten pierwszy aspekt dotyczy leczenia uzupełniającego chorych w III stopniu zaawansowania, natomiast drugi — leczenia systemowego chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z określonymi zaburzeniami molekularnymi. Dzięki zaktualizowanym wynikom badania IDEA nie ma już wątpliwości, że dla chorych z histopatologicznym stopniem zaawansowania pT1–3 i N1 istnieje możliwość skrócenia czasu leczenia uzupełniającego schematem CAPOX o połowę. Takie postępowanie pozwala nie tylko utrzymać dotychczasową efektywność 6-miesięcznego leczenia uzupełniającego opartego na oksaliplatynie, ale równocześnie drastycznie ograniczyć ryzyko występowania przewlekłej neuropatii. Z kolei w leczeniu paliatywnym postęp uwarunkowany był wprowadzeniem nowych terapii celowanych dedykowanych chorym z krytycznie niekorzystnymi zaburzeniami molekularnymi. Przykładami takich sukcesów jest zastosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem u chorych z mutacją *BRAF V600E* czy immunoterapii u chorych z guzami wykazującymi niestabilność mikrosatelitarną.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, przerzuty, cetuksymab, enkorafenib, pembrolizumab, immunoterapia, niestabilność mikrosatelitarna, mutacja *BRAF*, leczenie uzupełniające

ABSTRACT

Over the last decade in the treatment of colorectal cancer (CRC) patients, a significant improvement of systemic treatment approaches has been observed in terms of safety and efficacy. Regarding safety, a huge, international IDEA trial proved that for CRC patients with pT1–3 and N1 features, a short, 3-month adjuvant treatment with CAPOX does not negatively impact long-term prognosis compared to standard, 6-month, oxaliplatin-based regimens. Additionally, the shortened adjuvant treatment significantly diminishes chronic neuropathy risk, representing a detrimental symptom in CRC survivors. On the other hand, in a palliative setting, a significant improvement in mCRC patients' prognosis has been achieved with the advent of novel therapies targeting critical molecular disorders. The encorafenib and cetuximab combination in *BRAF V600E* mutated mCRC and checkpoint inhibitors in MSI-H mCRC patients are the most impressive examples of this continuous progress.

Key words: colorectal cancer, metastases, cetuximab, encorafenib, pembrolizumab, immunotherapy, microsatellite instability, *BRAF* mutation, adjuvant treatment

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 4: 238–244

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450–1646

e-ISSN 2450–6567

Wprowadzenie

Rak jelita grubego (RJG) jest rozpoznawany co roku u około 1,4 mln pacjentów na całym świecie, w tym u ponad 18 tys. w Polsce [1, 2]. Z uwagi na niezadowalające

wskazniki przeżyć 5-letnich (< 60% w Europie, < 50% w Polsce) konieczny jest intensywny rozwój nowych, bardziej efektywnych strategii diagnostyczno-terapeutycznych stosowanych zarówno na etapie choroby wczesnej, jak i uogólnionej. Postęp w zakresie poprawy rokowania

chorych na RJG musi dotyczyć zarówno aspektów diagnostyki, leczenia chirurgicznego i okołoperacyjnego w przypadku wczesnego procesu nowotworowego, jak i terapii systemowych oraz wspomagających u chorych z chorobą uogólnioną. Nowe strategie leczenia systemowego, oparte na nowych chemioterapeutykach i lekach ukierunkowanych molekularnie, w istotny sposób poprawiły rokowanie chorych na zaawansowanego RJG w ciągu ostatnich 20 lat. Dzięki temu średni czas przeżycia chorych z uogólnionym procesem nowotworowym wydłużył się prawie 4-krotnie — z niecałych 10 miesięcy do ponad 30 miesięcy [3]. Pomimo istotnego postępu w zakresie diagnostyki i leczenia RJG z przyczyn epidemiologicznych z roku na rok wzrasta liczba chorych zarówno tych, u których leczenie o założeniu radykalnym okazało się nieskuteczne, jak i tych, u których leczenie systemowe o założeniu paliatywnym wyczerpało swoją aktywność lub w ogóle okazało się nieaktywne. Z tego powodu poprawa rokowania chorych na RJG musi obejmować zarówno poprawę efektywności i bezpieczeństwa leczenia o założeniu paliatywnym, jak i radykalnym. W niniejszym artykule podsumowano najbardziej istotne zmiany, jakie dokonały się w ostatnim czasie w zakresie leczenia systemowego chorych na raka jelita grubego.

Leczenie uzupełniające

Uzupełniająca chemioterapia oparta na 5-fluorouracylu (5-Fu) pozwoliła na znamienne poprawę rokowania chorych na RJG w III stopniu zaawansowania. Metaanaliza siedmiu badań klinicznych nad uzupełniającą chemioterapią z 5-Fu wykazała znamiennej redukcję ryzyka zgonu o 13–15 punktów procentowych [4]. Odsetki 5-letnich przeżyć całkowitych (OS, *overall survival*) wynosiły w grupie chorych z zajęciami 1–4 węzłami chłonnymi 58% i 71%, a w przypadku zajęcia ≥ 5 węzłów 29% i 44%, odpowiednio dla placebo i 5-Fu. Kolejnym krokiem na drodze do optymalizacji leczenia uzupełniającego było wskazanie najbardziej bezpiecznej formy stosowania 5-Fu, którą okazały się dwudniowe wlewy tego leku. Analogicznie, w przypadku kapecytabiny wykazano, że jest ona podobnie skuteczna jak 5-Fu, lecz mniej toksyczna w porównaniu z podawaniem 5-Fu w iniekcjach [5]. Kolejny postęp w zakresie poprawy efektywności leczenia uzupełniającego związany był z wprowadzeniem schematów dwulekowych opartych na skojarzeniu 5-Fu i oksaliplatyny [6, 7]. W badaniu MOSAIC zastosowanie schematu FOLFOX w porównaniu z 5-Fu + Lv (leukoworyna) znamienne zwiększyło odsetki 5-letnich przeżyć wolnych od choroby (DFS, *disease-free survival*) z 59% do 66% oraz 6-letnich OS z 69% do 73% w grupie chorych na RJG w III stopniu zaawansowania [6]. Podobnie jak w przypadku samego 5-Fu, schemat dwulekowy nie dawał żadnych korzyści w przypadku II

stopnia zaawansowania. Poprawa rokowania związana z zastosowaniem oksaliplatyny okupiona była jednak znaczną neurotoksycznością, która po 18 miesiącach od zakończenia leczenia uzupełniającego utrzymywała się u 24% chorych i w istotny sposób wpływała na jakość ich życia. Podobnie jak w przypadku FOLFOX, schemat CAPOX również okazał się bardziej aktywny niż monoterapia 5-Fu, zwiększając znamienne odsetki 7-letniego DFS z 56% do 63% i 7-letniego OS z 67% do 73%, przy analogicznie zwiększonej toksyczności neurologicznej [7]. Postęp w zakresie leczenia uzupełniającego RJG, który nastąpił w ostatnim czasie, nie jest wcale związany z dalszą poprawą rokowania chorych, ale ze zwiększeniem bezpieczeństwa chemioterapii pooperacyjnej.

Badanie IDEA (*International Duration Evaluation of Adjuvant Therapy*) miało na celu ocenę możliwości skrócenia czasu stosowania leczenia uzupełniającego o połowę (z 6 do 3 mies.). Analizie poddano dane z sześciu, przeprowadzanych równolegle, prospektywnych badań klinicznych (IDEA, SCOT, CALGB/SWOG80702, ACHIEVE, TOSCA, HORG) obejmujących łącznie 13 tys. chorych na RJG w III stopniu zaawansowania. Chorzy poddawani byli chemioterapii uzupełniającej schematami CAPOX lub FOLFOX stosowanymi przez 3 lub 6 miesięcy [8]. Badanie miało zweryfikować, czy 3-miesięczna terapia uzupełniająca jest porównywalnie skuteczna (*non-inferior*) jak terapia trwająca 6 miesięcy. Po okresie obserwacji wynoszącym 42 miesiące nie udało się potwierdzić, że terapia 3-miesięczna nie jest gorsza niż 6-miesięczne leczenie uzupełniające. Odsetki 3-letnich DFS, stanowiące pierwszorzędowny punkt końcowy badania, wynosiły 74,6% w grupie z terapią 3-miesięczną i 75,5% z leczeniem 6-miesięcznym. U chorych otrzymujących krótsze leczenie uzupełniające działania niepożądane były znamienne rzadsze i mniej nasilone w porównaniu ze standardową chemioterapią uzupełniającą. Neuropatia w stopniu nasilenia $\geq G2$ występowała u 16,6% (FOLFOX) i 14,2% chorych (CAPOX) poddawanych terapii 3-miesięcznej i odpowiednio u 47,7% i 44,9% chorych poddawanych terapii 6-miesięcznej. Choć w ogólnej populacji badania nie udało się udowodnić porównywalności obu strategii leczenia uzupełniającego, wcześniej zaplanowane analizy podgrup wskazały na kilka ważnych zależności. Wykazano znamienne przewagę 6-miesięcznego stosowania schematu FOLFOX6 nad 3-miesięcznym [HR = 1,16; 95-proc. przedział ufności (CI, *confidence interval*) 1,06–1,26; p = 0,001] z różnicą w odsetkach 3-letnich DFS wynoszącą 2,4 pkt procentowego (73,6% wobec 76%). Z kolei w przypadku chemioterapii schematem CAPOX nie wykazano znamienych różnic pomiędzy krótszym i dłuższym czasem trwania terapii — współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) 0,95 (95% CI 0,85–1,06). Odsetki 3-letnich DFS wynosiły w przypadku CAPOX 75,9% (3 mies. leczenia) oraz 74,8% (6 mies.). U chorych,

u których zaawansowanie nie przekraczało pT3 i pN1, 3-miesięczna terapia CAPOX była porównywalnie skuteczna co 6-miesięczna [odsetki 3-letnich DFS — 85,0% (3 mies.) wobec 83,1% (6 mies.), HR = 0,85; 95% CI 0,71–1,01]. Z kolei w grupie chorych z zaawansowaniem > pT3 lub > pN1 3-miesięczna terapia CAPOX była znamienne gorsza od 6-miesięcznej [8].

Aktualizację wyników badania IDEA, po medianie obserwacji wynoszącej 72 miesiące, zaprezentowano podczas kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) 2020 [9]. W ogólnej populacji chorych uczestniczących w badaniu odsetki 5-letnich OS wynosiły 82,8% (terapia 6 mies.) wobec 81,4% (terapia 3 mies.) i znajdowały się na granicy istotności dla *non-inferiority*. Z kolei w ogólnej populacji chorych w odniesieniu do 5-letnich odsetek DFS nadal utrzymywała się przewaga standardowej chemioterapii nad 3-miesięczną. Aktualizacja wyników badania IDEA jednoznacznie potwierdziła natomiast możliwość stosowania 3-miesięcznej chemioterapii schematem CAPOX u chorych o zaawansowaniu pT1–T3 i pN1. W tej populacji chorych odsetki 5-letnich DFS wynosiły 90,4% (3 mies.) wobec 88,1% (6 mies.) przy ilorazie ryzyka dla DFS wynoszącym 0,85 (95% CI 0,69–1,04). Podsumowanie różnic w toksyczności schematów 3- i 6-miesięcznych wykazało, że krótsza chemioterapia wiązała się z kilkukrotną redukcją różnych działań niepożądanych (2–6-krotną), a w przypadku neurotoksyczności zaobserwowano 3-krotną redukcję ryzyka wystąpienia tego powikłania w stopniu nasilenia \geq G2. Tym samym, na podstawie wyników badania IDEA, opcja 3-miesięcznej chemioterapii uzupełniającej oparta na schemacie CAPOX powinna stać się elementem rutynowej praktyki klinicznej u chorych na raka jelita grubego w stopniu zaawansowania T1–3 i N1 [9].

Leczenie paliatywne

Przez ostatnie dwie dekady postęp w zakresie leczenia zaawansowanego RJG był związany zarówno z wprowadzeniem nowych leków cytotoksycznych — irynotekan, oksaliplatin, triflurydyna z tipiracylem, jak i leków ukierunkowanych molekularnie — przeciwciała anty-EGFR (cetuksymab, panitumumab), zmiatacze anty-VEGF (bewacyzumab, aflibercept) oraz inhibitor kinazy tyrozynowej VEGFR (regorafenib). Pomimo wyraźnego wydłużenia czasu życia w ogólnej populacji chorych na zaawansowanego RJG, który uzyskano dzięki nowym lekom i strategiom leczenia sekwencyjnego, chorzy z mutacjami kinaz KRAS, NRAS i BRAF, regulujących kluczowy, wewnątrzkomórkowy szlak sygnałowy MAPK (RAS/RAF/MEK/ERK) odnosili zdecydowanie najmniejszą korzyść z tego postępu.

Wiązało się to przede wszystkim z neutralizacją aktywności przeciwnowotworowej przeciwciał anty-EGFR stosowanych zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią.

Aktywność szlaku MAPK indukuje procesy proliferacji, różnicowania, migracji, przeżycia i angiogenezy. Nieprawidłowa aktywacja szlaku MAPK jest zjawiskiem obserwowanym w wielu nowotworach, np. czerniaku, rakach płuca, jelita grubego czy trzustki, i najczęściej wynika z nieprawidłowej funkcji kinaz sygnałowych RAS i BRAF zawierających mutacje aktywujące [10]. Mutacje RAS występują w 9–30% wszystkich nowotworów, w tym KRAS (86%), NRAS (11%) oraz HRAS (3%) [11]. W RJG częstość występowania mutacji jest uzależniona od lokalizacji procesu nowotworowego. Mutacje NRAS występują z podobną częstością w całym jelicie (ok. 6,5%), a mutacje KRAS częściej w prawej części okrężnicy (46%) niż w lewej (35,8%) [12]. Z kolei mutacje aktywujące BRAF występują 4-krotnie częściej w prawej niż lewej części jelita grubego (16,3% vs. 4,3%) [12].

Leczenie ukierunkowane na kinazę BRAF

Proces transformacji nowotworowej RJG z mutacją aktywującą BRAF V600 nie jest zależny od typowego zjawiska obserwowanego powszechnie w tym nowotworze, jakim jest dezaktywacja genu APC. Mutacja aktywująca BRAF występująca u około 8% chorych na RJG jest krytyczną mutacją inicjującą proces transformacji nowotworowej w polipach ząbkowanych, w których zamiast niestabilności chromosomalnej dochodzi do rozległej metylacji DNA w obrębie wysp CpG [13]. Metylacja może prowadzić do wygaszenia funkcji promotora genów odpowiedzialnych za naprawę DNA, np. MLH1, co w konsekwencji powoduje niestabilność mikrosatelitarną. W związku z powyższym w 60% raków jelita z mutacją BRAF obserwuje się niestabilność mikrosatelitarną (MSI-H, *microsatellite instability high*). Mutacje aktywujące BRAF częściej występują u chorych płci żeńskiej i w starszym wieku [14], a ich obecność wiąże się z niższym zróżnicowaniem, histologią śluzową oraz większym miejscowym zaawansowaniem guza [15]. Mutacja aktywująca BRAF jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych na uogólnionego RJG. W badaniu FOCUS oceniającym różne strategie systemowego leczenia sekwencyjnego RJG ryzyko zgonu było o 82% wyższe (HR = 1,82; 95% CI 1,36–2,43) w przypadku obecności mutacji BRAF [16]. W metaanalizie obejmującej to badanie oraz badania CAIRO, CAIRO2, COIN wykazano nie tylko wyższe o 91% względne ryzyko zgonu (HR = 1,91; 95% CI 1,66–2,15), ale również znamienne wyższe względne ryzyko progresji lub zgonu (HR = 1,34; 95% CI 1,17–1,54) [17].

Pierwsze próby blokowania funkcji zmutowanej kinazy BRAF prowadzono, opierając się na inhibitorze BRAF — wemurafenibie. W badaniu obejmującym 21 wcześniej leczonych chorych na RJG z mutacją *BRAF V600E* wykazano korzyść kliniczną (w tym jedną odpowiedź częściową) u 8 chorych, przy medianach czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) i OS wynoszących odpowiednio 2,1 i 7,7 miesiąca [18]. Generalnie, uzyskane wyniki były zdecydowanie mniej spektakularne w porównaniu z równolegle prowadzonymi badaniami u chorych na zaawansowanego czerniaka, jednak wskazywały na pewną aktywność strategii blokowania zmutowanej kinazy BRAF u chorych na RJG. Badania translacyjne identyfikujące mechanizmy oporności na leczenie inhibitorem BRAF u chorych na RJG z mutacją *BRAF V600E* wykazały, że blokada szlaku MAPK uruchamia pętlę sprzężenia zwrotnego aktywującą błonowy receptor EGFR i równoległy szlak sygnalizacyjny PI3K/AKT/mTOR krzyżowo aktywujący szlak MAPK poniżej kinazy BRAF [19]. Konsekwencją tych odkryć były próby kojarzenia wemurafenibu i cetuksymabu. W grupie 27 chorych na RJG z mutacją *BRAF V600*, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (mediana 2 linie — zakres 1–6) u połowy pacjentów obserwowano redukcję rozmiarów zmian nowotworowych spełniających u 1 chorego kryteria częściowej odpowiedzi. Mediany PFS i OS wynosiły odpowiednio 3,7 i 7,1 miesiąca [20]. Z kolei skojarzenie panitumumabu z wemurafenibem w populacji 15 chorych na RJG *BRAF V600E* pozwoliło na uzyskanie kontroli choroby (co najmniej stabilizacja) u 10 pacjentów [21]. Skojarzenie panitumumabu z dabrafenibem (inhibitor BRAF) i trametynibem (inhibitor MEK) oceniano w populacji 24 chorych na RJG z mutacją *BRAF V600E*, u których ta terapia trójlekowa pozwoliła na uzyskanie 21-procentowego odsetka obiektywnych odpowiedzi, przy medianach PFS i OS wynoszących odpowiednio 4,1 i 9,1 miesiąca [22]. W przypadku kolejnego inhibitora BRAF — enkorafenibu skojarzenie go z cetuksymabem wiązało się z 23-procentowym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi i 54-procentową stabilizacją choroby, przy medianie PFS wynoszącej 3,7 miesiąca [23]. Kolejnym krokiem w rozwoju terapii ukierunkowanych w leczeniu chorych z mutacją aktywującą *BRAF* były próby kojarzenia leków celowanych z chemioterapią. W 2012 roku pojawiły się dane przedkliniczne wskazujące na wysoką skuteczność skojarzenia wemurafenibu, cetuksymabu i irynotekanu [24]. W badaniu I fazy wykazano, że skojarzenie tych trzech leków u chorych na przerzutowego RJG z mutacją *BRAF V600E* indukowało 35% obiektywnych odpowiedzi z medianą PFS wynoszącą 7,7 miesiąca. Ten sam schemat w badaniu II fazy obejmującym 106 chorych został porównany ze skojarzeniem irynotekanu z cetuksymabem. Dodatek wemurafenibu umożliwił znamiennej redukcję względnego ryzyka

progresji o ponad połowę (HR = 0,42; $p < 0,001$), przy 4-krotnym wzroście obiektywnych odpowiedzi (z 4% do 16%) oraz 3-krotnej poprawie odsetka kontroli choroby (z 22% do 67%) [25].

Przełomowe badanie III fazy (BEACON CRC) u chorych na zaawansowanego RJG z mutacją *BRAF V600* porównywało dwa schematy eksperymentalne: 3-lekowy [enkorafenib (inhibitor BRAF), binimetynib (inhibitor MEK), cetuksymab] oraz 2-lekowy (enkorafenib, cetuksymab) ze standardową chemioterapią (irynotekan + cetuksymab lub FOLFIRI + cetuksymab) [26]. Do badania włączono 665 chorych na przerzutowego RJG z mutacją *BRAF V600E*, którzy byli randomizowani w stosunku 1:1:1 do trzech ramion otrzymujących jedną z wymienionych strategii leczenia systemowego. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania były: czas przeżycia całkowitego oraz odsetki obiektywnych odpowiedzi w ramieniu otrzymującym terapię 3-lekową w porównaniu ze standardową chemioterapią. Mediana OS w ramieniu otrzymującym terapię 3-lekową wyniosła 9 miesięcy w porównaniu z 5,4 miesiąca w ramieniu kontrolnym, co przełożyło się na znamiennej, prawie 50-procentową redukcję względnego ryzyka zgonu (HR = 0,52; 95% CI 0,39–0,70). Dodatkowo, w ramieniu z terapią 3-lekową odsetki obiektywnych odpowiedzi były 6-krotnie wyższe niż w ramieniu kontrolnym (26% vs. 4%), odsetek chorych z korzyścią kliniczną był również wyższy (69% i 31%), a progresję w pierwszej ocenie stwierdzano u 10% chorych otrzymujących terapię 3-lekową i u 34% otrzymujących chemioterapię. W przypadku 2-lekowej terapii eksperymentalnej mediana OS wyniosła 8,4 miesiąca, co przełożyło się na znamiennej redukcję ryzyka zgonu w stosunku do ramienia kontrolnego o 40% (HR = 0,60; 95% CI 0,45–0,79). Odsetki obiektywnych odpowiedzi w ramieniu z eksperymentalną terapią 2-lekową wynosiły 20%, korzyść kliniczna obserwowano u 74%, a progresję w pierwszej ocenie tylko u 7% chorych. W podsumowaniu działań niepożądanych w badaniu BEACON CRC wykazano, że najlepiej tolerowanym schematem było skojarzenie enkorafenibu z cetuksymabem, w przypadku którego, w porównaniu ze schematem 3-lekowym oraz chemioterapią, obserwowano mniej działań niepożądanych w stopniu nasilenia \geq G3 (odpowiednio 50% vs. 58% i 61%), biegunek (33% vs. 58% i 48%), w tym o nasileniu \geq G3 (2% vs. 10% i 10%) czy wysypki (29% vs. 49% i 39%). Analiza jakości życia weryfikowanej na podstawie m.in. formularzy EORTC QLQ C30, FACT-C wykazała korzystny wpływ na jakość życia chorych i wydłużenie czasu do jej pogorszenia u chorych otrzymujących schematy eksperymentalne w porównaniu z chemioterapią [27]. W czerwcu br. Europejska Agencja Medyczna (EMA, *European Medicines Agency*) zarejestrowała enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem do leczenia chorych na uogólnionego RJG z mutacją *BRAF V600E* po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii.

Niestabilność mikrosatelitarna

Niestabilność mikrosatelitarna to zaburzenie molekularne typowe dla zespołu Lynch, które zostało opisane po raz pierwszy w dziedzicznych, niepolipowatych rakach jelita grubego (HNPCC, *hereditary nonpolyposis colon cancer*) stanowiących 0,2–6% przypadków tego nowotworu. Zaburzenie to jest związane z upośledzeniem funkcji genów *MSH2*, *MLH1*, *PMS1* i *PMS2* należących do grupy genów naprawczych DNA, kodujących białka MMR (*mismatch repair*), odpowiedzialne za naprawę nieprawidłowo sparowanych zasad. W przypadku uszkodzeń tych genów dochodzi do zaburzenia naprawy DNA, czego wynikiem jest niestabilność mikrosatelitarna. Zaburzenia mechanizmów MMR (dMMR, *deficient MMR*) uniemożliwiają korektę spontanicznych błędów pojawiających się podczas replikacji DNA (np. podmiana zasady, insercja lub delecja krótkich fragmentów nici DNA). Około 15% sporadycznych RJG wykazuje niestabilność mikrosatelitarną, w tym 3% dotyczy nowotworów rozwijających się u nosicieli mutacji dziedzicznych genów naprawy DNA (zespół Lyncha), a pozostałe 12% związanych jest z metylacją promotora genu *MLH1* [28]. Metylacja regionu promotora *MLH1*, jak już wcześniej wspomniano, jest silnie związana z mutacją genu *BRAF V600* [29]. Raki jelita grubego MSI-H posiadają pewne typowe cechy — lokalizacja prawostronna, niski stopień zróżnicowania, wydzielanie pozakomórkowe śluzu czy bogate nacieki limfocytarne [28, 30]. Na etapie choroby przerzutowej raki jelita grubego MSI-H charakteryzują się częstszym występowaniem u starszych pacjentów, szczególnie kobiet, oraz synchronicznymi przerzutami częściej występującymi w obrębie otrzewnej lub węzłów chłonnych niż wątroby [31]. Upośledzenie mechanizmów MMR prowadzi do kumulacji mutacji w komórce i powstania tzw. profilu hipermutatorowego. W komórkach nowotworowych z zaburzeniem MMR nieprawidłowe białka powstające na matrycy uszkodzonych genów mogą być rozpoznane przez układ odpornościowy jako obce (antygeny), co w konsekwencji prowadzi do wzrostu immunogenności komórki. Ponieważ warunkiem progresji choroby nowotworowej charakteryzującej się wysoką immunogennością jest upośledzenie immunologicznych mechanizmów swoistej odpowiedzi przeciwnowotworowej, w guzach z niestabilnością mikrosatelitarną często stwierdza się ekspresję molekuł supresorowych, takich jak PD-L1, PD-L2 [32]. W związku z powyższym to właśnie w przypadku nowotworów z niestabilnością mikrosatelitarną zaczęto intensywnie oceniać skuteczność immunoterapii.

Jednym z pierwszych badań nad inhibitorami punktów kontrolnych w leczeniu chorych na RJG MSI-H było badanie II fazy MK-3475 z pembrolizumabem. Do tego badania włączono 41 chorych na chemooporne nowotwory lite, w tym 32 chorych na RJG [11 MSI-H

oraz 21 bez niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-L, *MSI low*)], z których ponad 70% otrzymało więcej niż 3 linie wcześniejszego leczenia systemowego [33]. Odsetek obiektywnych odpowiedzi i kontrola choroby wynosiły odpowiednio 40% i 90% u chorych na raka jelita MSI-H wobec 0% i 11% w MSI-L. Zastosowanie pembrolizumabu u chorych na RJG MSI-H wiązało się ze znamienym zmniejszeniem względnego ryzyka progresji i zgonu o 90% (HR = 0,10; p < 0,001) i samego zgonu o 80% (HR = 0,20; p < 0,05) przy medianach PFS i OS u chorych na RJG MSI-L wynoszących odpowiednio 2,2 i 5,0 miesiąca. Ostatnie publikacje danych dotyczących badania MK-3475 po 12 miesiącach obserwacji wskazują na nieosiągnięcie jeszcze median PFS i OS u chorych MSI-H [34].

Do badania III fazy Keynote-177 włączono 307, wcześniej nieleczonych chorych na zaawansowanego raka jelita grubego MSI-H/dMMR. Chorych losowo przydzielano w stosunku 1:1 do ramienia eksperymentalnego otrzymującego monoterapię pembrolizumabem (200 mg co 3 mies. do maks. 35 kursów) lub kontrolnego otrzymującego chemioterapię (mFOLFOX6 lub FOLFIRI stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu z lekiem biologicznym — bewacyzumab lub cetuksymab). Po medianie obserwacji wynoszącej 32,4 miesiąca wykazano, że zastosowanie pembrolizumabu wiązało się ze znamieną redukcją względnego ryzyka progresji o 40% (HR dla PFS = 0,60; 95% CI 0,45–0,80) przy ponad 2-krotnej różnicy w medianach PFS (16,5 vs. 8,2 mies.) i odsetkach 2-letnich przeżyć wolnych od progresji (48% i 19%) odpowiednio w ramieniu eksperymentalnym i kontrolnym [35]. W ramieniu z pembrolizumabem stwierdzono wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi 43,8% vs. 33,1%, w tym całkowitych 11,1% vs. 3,9%. Równolegle jednak większy odsetek chorych nie reagował na zastosowane leczenie w ramieniu z pembrolizumabem (progresja choroby przy pierwszej ocenie 29,4% dla immunoterapii wobec 12,3% dla chemioterapii). W analizach podgrup dla PFS wykazano, że tylko chorzy z mutacją genów *KRAS* lub *NRAS* wydawali się nie odnosić korzyści z immunoterapii. Działania niepożądane w stopniu nasilenia G3–5 według CTC były prawie 3-krotnie częstsze w ramieniu z pembrolizumabem (66%) niż z chemioterapią (22%).

Kolejnymi inhibitorami punktów kontrolnych ocenianym w grupie chorych na RJG MSI-H były niwolumab i ipilimumab. W badaniu II fazy CheckMate142 w populacji chorych na przerzutowego RJG MSI-H/dMMR skojarzono niwolumab z ipilimumabem stosowanym w niskich dawkach. W populacji 45 chorych niwolumab stosowano co 2 tygodnie, a ipilimumab co 6 tygodni. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wynosił 69%, w tym odpowiedzi całkowite — 13%, a odsetek kontroli choroby wynosił 84% [36]. Nie osiągnięto median czasu trwania odpowiedzi, PFS ani OS, a odsetki

24-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji i całkowitych wynosiły odpowiednio 74% i 79%. Progresję choroby w pierwszej ocenie obserwowano u 13% chorych. Skojarzona, dwulekowa immunoterapia wiązała się z występowaniem działań niepożądanych w stopniu nasilenia CTC G3–4 u 22% chorych, a przerwanie leczenia z tego powodu było konieczne u 7% chorych.

Leczenie ukierunkowane na kinazę KRAS

Gen *KRAS* jest najczęściej zmutowanym onkogenem w ludzkich nowotworach. Koduje on GTPazę KRAS będącą elementem transdukcji sygnału w obrębie kaskady MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK) posiadającą równocześnie potencjał aktywacji szlaku PI3K-AKT-mTOR. Z tego powodu mutacje *KRAS* mają kluczowy wpływ na indukcję agresywnego fenotypu komórek nowotworowych, indukując ich proliferację, stymulując przeżycie, produkcję kluczowych białek oraz oporność na sygnały proapoptotyczne. Mutacja *KRAS*, podobnie jak *NRAS* czy *BRAF*, jest negatywnym czynnikiem predykcijnym odpowiedzi na przeciwciała anti-EGFR, ponieważ uniezależnia ona wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe od funkcji receptora błonowego EGFR. Przez bardzo długi czas wydawało się, że *KRAS* jest białkiem, w przypadku którego w ogóle nie będzie możliwości zastosowania celowanej blokady farmakologicznej. Mutacja *KRAS* p.G12C (zamiana glicyny na cysteinę w pozycji 12) występuje w około 13% raków niedrobnokomórkowych płuca oraz 1–3% RJG oraz innych nowotworach litych. W badaniu I fazy sotorasib — nieodwracalny, drobnocząsteczkowy inhibitor KRAS^{G12C} — był oceniany w populacji 130 chorych na zaawansowane nowotwory lite z mutacją *KRAS* p.G12C (42 chorych na RJG), z których większość otrzymała ≥ 3 linie wcześniejszego leczenia systemowego [37]. W populacji pacjentów z RJG z mutacją *KRAS* p.G12C sotorasib umożliwił uzyskanie kontroli choroby u 74% chorych (w tym częściowe odpowiedzi u 7%), a progresję choroby stwierdzono u 24%. Poważne działania niepożądane sotorasibu obserwowano w ogólnej populacji u 45% chorych, w tym prowadzące do przerwania leczenia u 7%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi $\geq G3$ były biegunka, osłabienie, nudności i wymioty, ból brzucha oraz duszności i kaszel. Sotorasib jest pierwszym inhibitorem *KRAS*, który wykazuje aktywność w populacji chorych na nowotwory lite z mutacją *KRAS* p.G12C, jednak jego aktywność w przypadku RJG wydaje się wyraźnie mniejsza niż w niedrobnokomórkowym raku płuca.

Podsumowanie

Postęp, który nastąpił w ostatnich latach w zakresie leczenia chorych na RJG, dotyczy nie tylko poprawy możliwości efektywnego leczenia paliatywnego, ale

również skutecznego i bezpiecznego leczenia farmakologicznego o założeniu radykalnym. Wyniki badania IDEA wskazują na możliwości deeskalacji leczenia uzupełniającego i minimalizowania ryzyka wystąpienia przewlekłych działań niepożądanych w grupie chorych o relatywnie niskim zaawansowaniu, którzy wymagają chemioterapii dwulekowej. Wydaje się, że schemat CAPOX powinien być schematem pierwszego wyboru u wszystkich chorych na RJG w stopniu zaawansowania III. U chorych z cechą T1–3 i N1 pozwala on na zastosowanie tylko 3-miesięcznej terapii uzupełniającej, a u wszystkich chorych, niezależnie od wyjściowego zaawansowania, umożliwia zmniejszenie częstości wizyt i rezygnację z konieczności hospitalizacji, co szczególnie w obecnej sytuacji epidemicznej ma kluczowe znaczenie dla bezpieczeństwa pacjentów.

W przypadku leczenia paliatywnego obserwujemy pojawianie się nowych terapii celowanych dedykowanych coraz bardziej wysublimowanym populacjom pacjentów. W odróżnieniu od rutynowo dostępnych terapii celowanych, w przypadku których leczenie antyangiogenne (bewacyzumab, aflibercept, regorafenib czy ramucyrumab) przeznaczone jest dla wszystkich chorych na zaawansowanego RJG przy braku przeciwwskazań, a wskazania do zastosowania przeciwciał anti-EGFR dotyczą prawie połowy chorych, zastosowanie nowych terapii będzie zdecydowanie bardziej ograniczone. Inhibitory punktów kontrolnych potencjalnie przeznaczone są dla około 6% chorych na RJG z MSI-H, inhibitory BRAF dla 8% chorych z mutacją *BRAF* V600E, a inhibitor *KRAS* — sotorasib dla 1–3% chorych z mutacją *KRAS* p.G12C. Nie ulega jednak wątpliwości, że coraz lepsza personalizacja i optymalizacja leczenia systemowego to właściwy kierunek do poprawy możliwości aktywnego i bezpiecznego leczenia systemowego chorych na zaawansowanego raka jelita grubego.

Niestety w naszym kraju największym problemem w poprawie rokowania chorych na zaawansowanego RJG są nadal ograniczenia refundacyjne w dostępie do nowych, aktywnych terapii, takich jak inhibitory BRAF czy przeciwciała anti-PD1. W tym kontekście należy jednak pamiętać o możliwościach, jakie daje procedura indywidualnego finansowania terapii w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (RDTL). Te ograniczenia nie stanowią jednak żadnego problemu w przypadku leczenia uzupełniającego, gdzie implantacja wyników badania IDEA w praktyce klinicznej jest możliwa bez żadnej zwłoki.

Konflikt interesów

Prelegent, honoraria doradcze od firm Roche, Merck, Amgen, Servier. Dotacje na podróż — Merck, Roche.

Piśmiennictwo

- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136(5): E359–E386, doi: [10.1002/ijc.29210](https://doi.org/10.1002/ijc.29210), indexed in Pubmed: [25220842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25220842/).
- Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. 2019.
- Jawed I, Wilkerson J, Prasad V, et al. Colorectal cancer survival gains and novel treatment regimens: a systematic review and analysis. *JAMA Oncol*. 2015; 1(6): 787–795, doi: [10.1001/jamaoncol.2015.1790](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1790), indexed in Pubmed: [26181239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26181239/).
- Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2009; 27(6): 872–877, doi: [10.1200/JCO.2008.19.5362](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.5362), indexed in Pubmed: [19124803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19124803/).
- Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352(26): 2696–2704, doi: [10.1056/NEJMoa043116](https://doi.org/10.1056/NEJMoa043116), indexed in Pubmed: [15987918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15987918/).
- André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27(19): 3109–3116, doi: [10.1200/JCO.2008.20.6771](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6771), indexed in Pubmed: [19451431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19451431/).
- Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29(11): 1465–1471, doi: [10.1200/JCO.2010.33.6297](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.6297), indexed in Pubmed: [21383294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21383294/).
- Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(13): 1177–1188, doi: [10.1056/NEJMoa1713709](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713709), indexed in Pubmed: [29590544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29590544/).
- Sobrero A, Andre T, Meyerhardt J, et al. Overall survival (OS) and long-term disease-free survival (DFS) of three versus six months of adjuvant (adj) oxaliplatin and fluoropyrimidine-based therapy for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): Final results from the IDEA (International Duration Evaluation of Adj chemotherapy) collaboration. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl): 4004, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4004](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4004).
- Pritchett TR, Lieskovsky G, Skinner DG. Extension of renal cell carcinoma into the vena cava: clinical review and surgical approach. *J Urol*. 1986; 135(3): 460–464, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)45691-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)45691-6), indexed in Pubmed: [3944886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3944886/).
- Cox AD, Fesik SW, Kimmelman AC, et al. Drugging the undruggable RAS: Mission possible? *Nat Rev Drug Discov*. 2014; 13(11): 828–851, doi: [10.1038/nrd4389](https://doi.org/10.1038/nrd4389), indexed in Pubmed: [25323927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25323927/).
- Bylsma LC, Gillezeau C, Garawin TA, et al. Prevalence of RAS and BRAF mutations in metastatic colorectal cancer patients by tumor sidedness: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2020; 9(3): 1044–1057, doi: [10.1002/cam4.2747](https://doi.org/10.1002/cam4.2747), indexed in Pubmed: [31856410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31856410/).
- Sanz-Garcia E, Argiles G, Elez E, et al. BRAF mutant colorectal cancer: prognosis, treatment, and new perspectives. *Ann Oncol*. 2017; 28(11): 2648–2657, doi: [10.1093/annonc/mdx401](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx401), indexed in Pubmed: [29045527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29045527/).
- Gonsalves WI, Mahoney MR, Sargent DJ, et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Patient and tumor characteristics and BRAF and KRAS mutations in colon cancer, NCCTG/Alliance N0147. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106(7), doi: [10.1093/jnci/dju106](https://doi.org/10.1093/jnci/dju106), indexed in Pubmed: [24925349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24925349/).
- Clancy C, Burke JP, Kalady MF, et al. BRAF mutation is associated with distinct clinicopathological characteristics in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2013; 15(12): e711–e718, doi: [10.1111/codi.12427](https://doi.org/10.1111/codi.12427), indexed in Pubmed: [24112392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24112392/).
- Richman SD, Seymour MT, Chambers P, et al. Predictive biomarkers of chemotherapy efficacy in colorectal cancer: results from the UK MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol*. 2008; 26(16): 2690–2698, doi: [10.1200/JCO.2007.15.5580](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.5580), indexed in Pubmed: [18509181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18509181/).
- Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(20): 5322–5330, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-0332](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0332), indexed in Pubmed: [25139339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25139339/).
- Kopetz S, Desai J, Chan E, et al. Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(34): 4032–4038, doi: [10.1200/JCO.2015.63.2497](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.2497), indexed in Pubmed: [26460303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26460303/).
- Prahallad A, Sun C, Huang S, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature*. 2012; 483(7387): 100–103, doi: [10.1038/nature10868](https://doi.org/10.1038/nature10868), indexed in Pubmed: [22281684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22281684/).
- Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2015; 373(8): 726–736, doi: [10.1056/NEJMoa1502309](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502309), indexed in Pubmed: [26287849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26287849/).
- Yaeger R, Cercek A, O'Reilly EM, et al. Pilot trial of combined BRAF and EGFR inhibition in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(6): 1313–1320, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-2779](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2779), indexed in Pubmed: [25589621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25589621/).
- Atreya C, Cutsem EV, Bendell J, et al. Updated efficacy of the MEK inhibitor trametinib (T), BRAF inhibitor dabrafenib (D), and anti-EGFR antibody panitumumab (P) in patients (pts) with BRAF V600E mutated (BRAFM) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol*. 2015; 33(15_suppl): 103–103, doi: [10.1200/jco.2015.33.15_suppl.103](https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.103).
- van Geel RM, Tabernero J, Elez E, et al. A phase Ib dose-escalation study of encorafenib and cetuximab with or without apolipib in metastatic -mutant colorectal cancer. *Cancer Discov*. 2017; 7(6): 610–619, doi: [10.1158/2159-8290.CD-16-0795](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0795), indexed in Pubmed: [28363909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28363909/).
- Yang H, Higgins B, Kolinsky K, et al. Antitumor activity of BRAF inhibitor vemurafenib in preclinical models of BRAF-mutant colorectal cancer. *Cancer Res*. 2012; 72(3): 779–789, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-11-2941](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-2941), indexed in Pubmed: [22180495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22180495/).
- Kopetz S, McDonough S, Morris V, et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG 1406). *J Clin Oncol*. 2017; 35(4_suppl): 520–520, doi: [10.1200/jco.2017.35.4_suppl.520](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.4_suppl.520).
- Kopetz S, Grothey A, Tabernero J, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(17): 1632–1643, doi: [10.1056/NEJMoa1908075](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908075), indexed in Pubmed: [31566309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566309/).
- Kopetz S, Grothey A, Cutsem EV, et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E metastatic colorectal cancer: Updated survival results from a randomized, three-arm, phase III study versus choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl): 4001–4001, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4001](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4001).
- Hewish M, Lord CJ, Martin SA, et al. Mismatch repair deficient colorectal cancer in the era of personalized treatment. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010; 7(4): 197–208, doi: [10.1038/nrclinonc.2010.18](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.18), indexed in Pubmed: [20177404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20177404/).
- Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B, et al. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J Med Genet*. 2012; 49(3): 151–157, doi: [10.1136/jmedgenet-2011-100714](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100714), indexed in Pubmed: [22368298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22368298/).
- Smyrk TC, Watson P, Kaul K, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are a marker for microsatellite instability in colorectal carcinoma. *Cancer*. 2001; 91(12): 2417–2422, indexed in Pubmed: [11413533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11413533/).
- Cohen R, Buhard O, Cervera P, et al. Clinical and molecular characterisation of hereditary and sporadic metastatic colorectal cancers harbouring microsatellite instability/DNA mismatch repair deficiency. *Eur J Cancer*. 2017; 86: 266–274, doi: [10.1016/j.ejca.2017.09.022](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.09.022), indexed in Pubmed: [29055842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29055842/).
- Rosenbaum MW, Bledsoe JR, Morales-Oyarvide V, et al. PD-L1 expression in colorectal cancer is associated with microsatellite instability, BRAF mutation, medullary morphology and cytotoxic tumor-infiltrating lymphocytes. *Mod Pathol*. 2016; 29(9): 1104–1112, doi: [10.1038/modpathol.2016.95](https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.95), indexed in Pubmed: [27198569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27198569/).
- Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015; 372(26): 2509–2520, doi: [10.1056/NEJMoa1500596](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596), indexed in Pubmed: [26028255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028255/).
- Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017; 357(6349): 409–413, doi: [10.1126/science.aan6733](https://doi.org/10.1126/science.aan6733), indexed in Pubmed: [28596308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28596308/).
- Andre T, Shiu KK, Kim T, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 Study. *J Clin Oncol*. 2020; 38(18_suppl): LBA4–LBA4, doi: [10.1200/jco.2020.38.18_suppl.lba4](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.18_suppl.lba4).
- Lenz HJ, Lonardi S, Zagonel V, et al. Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) as first-line (1L) therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Two-year clinical update. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl): 4040–4040, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4040](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4040).
- Hong DS, Fakhri MG, Strickler JH, et al. KRAS Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med*. 2020; 383(13): 1207–1217, doi: [10.1056/NEJMoa1917239](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917239), indexed in Pubmed: [32955176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955176/).

Piotr Potemski 

Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

Systemowe leczenie chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego

Systemic treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

 Potemski P. Systemic treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2020.0047.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

 Prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski
 Uniwersytet Medyczny w Łodzi
 Wojewódzkie Wielospecjalistyczne
 Centrum Onkologii i Traumatologii
 im. M. Kopernika w Łodzi
 e-mail: piotr.potemski@umed.lodz.pl

STRESZCZENIE

Rak wątrobowokomórkowy jest najczęstszym typem histologicznym wśród pierwotnych raków wątroby, które są drugą pod względem częstości przyczyną zgonów nowotworowych na świecie. U niektórych chorych istnieje możliwość zastosowania resekcji, wykorzystania metod ablacyjnych, przeprowadzenia przeszczepienia narządu lub chemoembolizacji przętętnicznej. Jednak większość chorych może otrzymać tylko leczenie systemowe, pod warunkiem że są w dobrym stanie sprawności ogólnej i mają zachowany dobry stopień wydolności wątroby. Ogółem odsetek przeżyć 5-letnich wynosi w Europie tylko 12%. Od 2008 roku sorafenib był jedynym lekiem, który poprawiał rokowanie w leczeniu pierwszej linii. Regorafenib i kabozantynib okazały się skuteczne w drugiej linii leczenia. Badanie III fazy IMbrave150, którego wyniki niedawno opublikowano, pokazało, że połączenie atezolizumabu z bewacyzumabem jest o wiele skuteczniejsze niż sorafenib w pierwszej linii leczenia. Wyniki badania IMbrave150 najprawdopodobniej całkowicie zmienią codzienną praktykę kliniczną.

Słowa kluczowe: rak wątrobowokomórkowy, leczenie systemowe, sorafenib, atezolizumab, bewacyzumab

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma is the most common histologic type among primary liver neoplasms, which are the second cause of cancer-related deaths worldwide. Resection, ablation, liver transplantation or transarterial chemoembolization can be used in some patients but majority of patients receive systemic treatment provided their performance status is good and liver function is preserved. Overall, 5-year survival remains low and in Europe is 12%. Since 2008 sorafenib was the only drug with proven survival improvement in the first-line treatment. Regorafenib and cabozantinib showed efficacy in second-line treatment. Recently published the results of IMbrave150 trial showed that combination of atezolizumab with bevacizumab is much more effective than sorafenib in the first-line treatment. These results of IMbrave150 study will most probably change a daily-practice entirely.

Key words: hepatocellular carcinoma, systemic treatment, sorafenib, atezolizumab, bevacizumab

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 4: 245–249

 Copyright © 2021 Via Medica
 ISSN 2450–1646
 e-ISSN 2450–6567

Wprowadzenie

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*) jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby. Pierwotne nowotwory wątroby stanowią drugą najczęstszą przyczynę zgonów z powodu

chorób onkologicznych na świecie [1]. Liczba nowych zachorowań na pierwotnego raka wątroby w ciągu roku sięga 800 tys., a około 750 tys. osób umiera. Mężczyźni chorują niemal trzykrotnie częściej niż kobiety, a największa zachorowalność dotyczy krajów wschodniej i południowo-wschodniej Azji. Zachorowalność

Tabela 1. Skala wydolności wątroby według Childa–Pugha [5]

Parametr	Liczba punktów		
	1	2	3
Encefalopatia (stopień)	0	1–2	3–4
Wodobrzusze	Brak	Niewielkie	Znaczne
Stężenie albumin w surowicy [g/dl]	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
INR	< 1,7	1,7–2,3	> 2,3
Stężenie bilirubiny w surowicy [mg/dl]	< 2	2–3	> 3
Suma punktów	5–6	7–9	10–15
Klasa wydolności wątroby	A	B	C
Ryzyko operacyjne	Małe	Umiarkowane	Duże

INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

Tabela 2. Skala *Barcelona-Clinic Liver Cancer* [6]

Kategoria	0	A	B	C	D
Cechy	Pojedynczy guz < 2 cm i kategoria Childa–Pugha A, i PS 0	1–3 guzów < 3 cm i kategoria Childa–Pugha A, i PS 0	Mnogie zmiany, nieresekcyjne i kategoria Childa–Pugha A, i PS 0	Naciekanie naczyń wrotnych lub rozsiew pozawątrobowy i kategoria Childa–Pugha A, i PS 0–2	Brak możliwości wykonania przeszczepienia wątroby i kategoria Childa–Pugha B–C lub PS 3–4
Leczenie	RFA, resekcja	RFA, resekcja, przeszczepienie wątroby	TACE	Leczenie systemowe	Leczenie wyłącznie objawowe

PS (*performance status*) — stan sprawności; RFA (*radiofrequency ablation*) — ablacja prądem o częstotliwości radiowej; TACE (*transarterial chemoembolization*) — chemoembolizacja przezciętynicza

na raka wątroby rośnie także w krajach zachodnich, np. w Stanach Zjednoczonych według rejestru SEER (*The Surveillance, Epidemiology, and End Results*) zachorowalność na HCC wzrosła z 1,51/100 tys. w 1973 roku do 6,20/100 tys. w roku 2011 [2].

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2017 roku w Polsce na raka wątroby zachorowało niemal 1500 osób, a zmarło z tego powodu ponad 2 tys. pacjentów [3].

Rokowanie chorych na pierwotne nowotwory wątroby jest złe — odsetek przeżyć 5-letnich wynosi w Europie 12% [4].

Metody leczenia radykalnego obejmują resekcję miąższu wątroby, ablację prądem o częstotliwości radiowej (RFA, *radiofrequency ablation*) oraz przeszczepienie narządu. Wartościową metodą, która może być stosowana u części chorych, jest chemoembolizacja przezciętynicza (TACE, *transarterial chemoembolization*). Brak możliwości wykorzystania lub nieskuteczność wymienionych metod leczenia stanowi wskazanie do stosowania paliatywnego leczenia systemowego.

Wybór metody leczenia zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu oraz stopnia wydolności wątroby. Opracowano wiele skal oceniających czynność wątroby — najstarszą jest skala Chil-

da–Pugha, pierwotnie przeznaczona do oceny ryzyka leczenia chirurgicznego (tab. 1). Skala Childa–Pugha była powszechnie używana podczas kwalifikowania chorych do prospektywnych badań klinicznych, ponieważ wymogiem była kategoria A. Użyteczną skalą łączącą ocenę czynności wątroby, stanu sprawności ogólnej chorych oraz zaawansowania choroby jest tzw. skala barcelońska (BCLC, *Barcelona-Clinic Liver Cancer*). Poza informacjami rokowniczymi skala BCLC ma implikacje terapeutyczne (tab. 2).

Chemioterapia

Wartość klasycznych leków cytotoksycznych u chorych na zaawansowanego HCC jest niepotwierdzona. Wiele lat temu opublikowano wyniki prospektywnego badania z grupą kontrolną, przeprowadzonego w małej grupie chorych, wskazującego, że doksorubicyna może śladowo (mediana 10,6 vs. 7,5 tygodnia) wydłużyć czas przeżycia ogólnego (OS, *overall survival*) w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym, kosztem jednak znacznej toksyczności [7]. Wartość doksorubicyny w systemowym leczeniu paliatywnym nie została jednak potwierdzona w kolejnych badaniach.

Leki antyangiogenne

Era nihilizmu terapeutycznego dotyczącego osób z zaawansowanym HCC została zakończona w roku 2008, kiedy opublikowano wyniki badania III fazy SHARP (*Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol*) [8]. Do badania włączono 602 wcześniej nieleczonych systemowo chorych w stanie sprawności ogólnej według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0–2 i kategorią wydolności wątroby A według klasyfikacji Childa–Pugha. W ramieniu eksperymentalnym zastosowano sorafenib, a w ramieniu kontrolnym placebo. Sorafenib jest inhibitorem kinaz serynowo-treoninowych RAF-1 i BRAF, a także kinaz tyrozynowych VEGFR1–3 i PDGFR- β . Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania SHARP były OS oraz czas do wystąpienia progresji objawowej, definiowanej jako pogorszenie jakości życia o co najmniej 4 pkt w kwestionariuszu FHSI-8 (*FACT Hepatobiliary Symptom Index*) utrzymujące się przynajmniej przez 3 tygodnie lub pogorszenie stanu sprawności ogólnej do 4 w skali ECOG, lub zgon. Badanie okazało się pozytywne tylko w odniesieniu do pierwszego z punktów końcowych — sorafenib wpłynął na zwiększenie mediany OS o 2,8 miesiąca (10,7 vs. 7,9 miesiąca), a zmniejszenie hazardu względnego zgonu (HR, *hazard ratio*) wyniosło 0,69 [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,55–0,87; $p < 0,001$]. Mediany czasu wolnego od progresji objawowej wyniosły, odpowiednio, 4,1 vs. 4,9 miesiąca ($p = 0,77$).

Wartość sorafenibu potwierdzono także w badaniu, w którym nie było formalnych punktów końcowych, przeprowadzonym wśród mieszkańców Chin, Korei Południowej i Tajwanu [9].

Sunitynib jest inhibitorem wielu receptorowych kinaz tyrozynowych, m.in. VEGFR1–3, PDGFR α , PDGFR β , KIT, FLT3, CSF-1R i RET. Przeprowadzono zatem badanie III fazy SUN1170 HCC, w którym porównano sunitynib z sorafenibem w pierwszej linii leczenia paliatywnego [10]. Do badania włączono ponad 1000 chorych, pierwszorzędownym punktem końcowym był OS i założono, że sunitynib będzie skuteczniejszy albo przynajmniej nie gorszy od sorafenibu. Badanie przerwano przedwcześnie z powodu wyniku analizy daremności oraz ze względów bezpieczeństwa — OS u chorych otrzymujących sunitynib był krótszy, a toksyczność leku była większa.

W badaniu III fazy CALGB 80802 wykazano, że u chorych leczonych sorafenibem dołączenie dokсорubicyny nie poprawia rokowania [11].

Lenwatinib jest wielokinazowym inhibitorem hamującym VEGFR1–3, FGFR1–4, PDGFR α , RET i KIT. Zaplanowano i przeprowadzono badanie typu *non-inferiority* porównujące lenwatinib z sorafenibem [12]. Pierwszorzędownym punktem końcowym był OS,

najpierw zaplanowano testowanie hipotezy *non-inferiority*, a w przypadku jej udowodnienia założono testowanie hipotezy *superiority*. Założono, że lenwatinib ma zachować przynajmniej 60% wpływu sorafenibu na wydłużenie OS w porównaniu z placebo. Wartość delta określono zatem jako górną granicę 95% CI dla HR OS mniejszą niż 1,08. Do badania włączono 954 chorych, a HR OS w populacji *intent-to-treat* wyniósł 0,92 (95% CI 0,79–1,06), co pozwoliło na odrzucenie hipotezy zerowej. Potwierdzono to także w grupie 929 chorych leczonych zgodnie z protokołem. Lenwatinib nie wpłynął jednak na poprawę jakości życia i zmniejszenie toksyczności leczenia. Oczywiście lenwatinib nie był skuteczniejszy od sorafenibu.

Regorafenib jest wielokinazowym inhibitorem blokującym VEGFR1–3, TIE2, KIT, RET, RAF-1, BRAF, PDGFR, FGFR i CSF1R. Badanie III fazy RESORCE dotyczyło 843 chorych z progresją w trakcie terapii sorafenibem pod warunkiem dobrej tolerancji tego leku (dawka dobowa co najmniej 400 mg przez co najmniej 20 dni w ciągu ostatnich 4 tygodni stosowania sorafenibu) [13]. Chorych poddawano randomizacji w stosunku 2:1 do ramion regorafenibu lub placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania RESORCE był OS. Badanie okazało się pozytywne, mediana OS wyniosła 10,6 miesiąca w porównaniu z 7,8 miesiąca, HR OS 0,63 (95% CI 0,50–0,79). Związane z leczeniem objawy niepożądane stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 67% otrzymujących regorafenib w porównaniu z 39% w grupie placebo.

Kolejnym lekiem, dla którego wykazano poprawę rokowania w kolejnej linii terapii systemowej u osób wcześniej otrzymujących sorafenib, był kabozantynib, który jest inhibitorem kinaz tyrozynowych receptorów VEGFR1–3, MET i AXL. Do badania CELESTIAL włączono 707 chorych, którzy łącznie z sorafenibem mogli otrzymać wcześniej nie więcej niż dwie linie leczenia systemowego (około 30% chorych) [14]. Randomizacja do ramienia kabozantynibu albo placebo następowała w stosunku 2:1. Pierwszorzędownym punktem końcowym był OS. Druga z zaplanowanych trzech analiz etapowych badania wykazała, że obserwowana różnica spełniała przyjęte założenia istotności statystycznej. Mediana OS w grupie eksperymentalnej wyniosła 10,2 miesiąca wobec 8,0 miesiący u chorych otrzymujących placebo (HR 0,76; 95% CI 0,63–0,92; $p = 0,005$). Objawy niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiły u 68% chorych z grupy eksperymentalnej i 36% osób z grupy kontrolnej.

Immunoterapia

Osoby z zaawansowanym HCC wcześniej leczone sorafenibem były włączane do różnych kohort badania bez grupy kontrolnej CheckMate 040, w którym pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek

Tabela 3. Najważniejsze badania III fazy, których wyniki ukształtowały strategię systemowego leczenia chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego

Autorzy, rok i pozycja piśmiennictwa	Liczba chorych	Linia leczenia	Ramię eksperymentalne	Ramię kontrolne	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Wynik
Llovet i wsp. 2008 [8]	602	Pierwsza	Sorafenib	Placebo	OS Czas do progresji objawowej	Mediana OS 10,7 vs. 7,9 mies. (SS) Czas do progresji objawowej (SNS)
Kudo i wsp. 2018 [12]	954	Pierwsza	Lenwatinib	Sorafenib	OS	Odrzucono hipotezę, że lenwatinib jest gorszy od sorafenibu
Bruix i wsp. 2017 [13]	846	Druga	Regorafenib	Placebo	OS	Mediana OS 10,6 vs. 7,8 mies. (SS)
Abou-Alfa i wsp. 2018 [14]	707	Druga lub trzecia	Kabozantynib	Placebo	OS	Mediana OS 10,2 vs. 8,0 mies. (SS)
Finn i wsp. 2020 [20]	501	Pierwsza	Atezolizumab z bewacyzumabem	Sorafenib	OS i PFS	HR OS 0,58; 95% CI 0,42–0,79 (SS), mediana PFS 6,8 vs. 4,3 mies. (SS)

CI (*confidence interval*) — przedział ufności; HR (*hazard ratio*) — hazard względny; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji; SNS (*statistically non-significant*) — nieznamienisty statystycznie; SS (*statistically significant*) — znamienisty statystycznie

objektywnych odpowiedzi. Monoterapia niwolumabem (przeciwciało anti-PD-1) pozwoliła na uzyskanie 20% objektywnych odpowiedzi, a w przypadku zastosowania łącznie niwolumabu i ipilimumabu (przeciwciało anti-CTLA-4) odsetek objektywnych odpowiedzi wyniósł — w zależności od zastosowanych dawek i schematu podawania — od 27% do 32% [15, 16].

Przeprowadzono też badanie III fazy CheckMate 459, w którym w grupie 743 wcześniej nieleczonych systemowo chorych na zaawansowanego HCC porównano niwolumab z sorafenibem. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był OS. Badanie okazało się negatywne — nie udało się wykazać istotnej statystycznie różnicy na korzyść niwolumabu [17].

Pembrolizumab (przeciwciało anti-PD-1) zastosowano u chorych leczonych wcześniej sorafenibem w badaniu II fazy bez grupy kontrolnej KEYNOTE-224 [18]. W grupie 104 chorych uzyskano 17% objektywnych odpowiedzi. Jednak wynik badania III fazy KEYNOTE-240, do którego włączono 413 chorych wcześniej leczonych sorafenibem, okazał się dużym rozczarowaniem [19]. Chorych poddano randomizacji do ramion pembrolizumabu lub placebo, a pierwszorzędowymi punktami końcowymi były OS i czas przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*). Nie uzyskano różnic spełniających ustalone kryteria istotności statystycznej w odniesieniu do OS i PFS. Przyjęcie bardziej konwencjonalnego projektu badania z jednym punktem końcowym w postaci OS prawdopodobnie umożliwiłoby uznanie badania za formalnie pozytywne, ponieważ mediana OS u chorych otrzymujących pembrolizumab wyniosła 13,9 miesiąca w porównaniu

z 10,6 miesiąca w grupie z placebo (HR 0,78; 95% CI 0,61–1,00; nominalne $p = 0,02$).

Kiedy wydawało się, że sorafenib nadal pozostanie standardem pierwszej linii leczenia paliatywnego, a immunoterapia będzie stosowana jedynie u części chorych w kolejnych liniach leczenia, pod koniec 2019 roku na kongresie ESMO (*European Society for Medical Oncology*) Asia przedstawiono po raz pierwszy wyniki badania IMbrave150 [20]. Do badania włączono 501 wcześniej nieleczonych chorych z zaawansowanym HCC, których poddano randomizacji w stosunku 2:1 do ramion atezolizumabu (przeciwciało anti-PD-L1) z bewacyzumabem (przeciwciało blokujące VEGF) lub sorafenibu. Jednym z kryteriów uniemożliwiających udział w badaniu była obecność aktywnej infekcji wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Randomizacja była stratyfikowana ze względu na region geograficzny (Azja bez Japonii vs. pozostałe kraje), obecność naciekania dużych naczyń lub rozszew pozawątrobowy (tak vs. nie), wyjściowe stężenie alfa-fetoproteiny (< 400 vs. ≥ 400 ng/ml) i stan sprawności ogólnej według ECOG (0 vs. 1). Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania były OS i PFS. Po medianie czasu obserwacji klinicznej wynoszącej niemal 9 miesięcy uzyskano istotne wydłużenie OS (HR 0,58; 95% CI 0,42–0,79; $p < 0,001$; mediana nieosiągnięta vs. 13,2 miesiąca; estymowany odsetek chorych żyjących co najmniej rok 67% vs. 55%). Mediana PFS wyniosła 6,8 miesiąca wobec 4,3 miesiąca (HR 0,59; 95% CI 0,47–0,76; $p < 0,001$). Objawy niepożądane w stopniach 3. lub 4. wystąpiły u 57% chorych z grupy eksperymentalnej i 55% chorych z grupy kontrolnej. Częstość poważnych objawów niepożądanych

wyniosła 38% wobec 31%. Co istotne, jakość życia chorych w grupie eksperymentalnej była dłużej zachowana. Mediana czasu do istotnego pogorszenia jakości życia wyniosła 11,2 miesiąca wobec 3,6 miesiąca [21].

Pod koniec maja 2020 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), a na początku listopada 2020 roku Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zaaprobowaly atezolizumab z bewacyzumabem w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego HCC.

W tabeli 3 zestawiono wyniki najważniejszych badań III fazy.

Podsumowanie

Od czasu publikacji wyników badania SHARP przeprowadzono kilka prób klinicznych, których celem była poprawa skuteczności leczenia systemowego chorych na zaawansowanego HCC. Większość z nich zakończyła się niepowodzeniem. Udało się wykazać, że regorafenib i kabozantynib poprawiają rokowanie u chorych wcześniej leczonych sorafenibem, a nowoczesna immunoterapia u części chorych pozwala na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi przy umiarkowanej toksyczności, ale bez udowodnionego wpływu na poprawę OS. W tym kontekście wyniki badania IMbrave150 należy uznać za bardzo istotny postęp, definiujący nowy sposób leczenia pierwszej linii.

Konflikt interesów

Opłaty za doradztwo i wykłady od firm Roche oraz Ipsen; stypendia na podróż od Roche.

Piśmiennictwo

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65: 87–108, doi: [10.1111/apt.14913](https://doi.org/10.1111/apt.14913).
- Njei B, Rotman Y, Ditah I, et al. Emerging trends in hepatocellular carcinoma incidence and mortality. *Hepatology.* 2015; 61(1): 191–199, doi: [10.1002/hep.27388](https://doi.org/10.1002/hep.27388), indexed in Pubmed: [25142309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25142309/).
- Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia 12/11/2020.
- Lepage C, Capocaccia R, Hackl M, et al. EURO-CARE-5 Working Group: Survival in patients with primary liver cancer, gallbladder and extrahepatic biliary tract cancer and pancreatic cancer in Europe 1999–2007: Results of EURO-CARE-5. *Eur J Cancer.* 2015; 51(15): 2169–2178, doi: [10.1016/j.ejca.2015.07.034](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.034), indexed in Pubmed: [26421820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26421820/).
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973; 60(8): 646–649, doi: [10.1002/bjs.1800600817](https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817), indexed in Pubmed: [4541913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4541913/).
- Galle P, Forner A, Llovet J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018; 69(1): 182–236, doi: [10.1016/j.jhep.2018.03.019](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019).
- Lai CL, Lok AF, Wu PC, et al. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer.* 1988; 62(3): 479–483, doi: [10.1002/1097-0142\(19880801\)62:3<479::aid-cn-cr2820620306>3.0.co;2-l](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19880801)62:3<479::aid-cn-cr2820620306>3.0.co;2-l).
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008; 359(4): 378–390, doi: [10.1056/NEJMoa0708857](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857), indexed in Pubmed: [18650514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18650514/).
- Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10(1): 25–34, doi: [10.1016/s1470-2045\(08\)70285-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(08)70285-7).
- Cheng AL, Kang YK, Lin DY, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013; 31(32): 4067–4075, doi: [10.1200/JCO.2012.45.8372](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.8372), indexed in Pubmed: [24081937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24081937/).
- Abou-Alfa GK, Shi Q, Knox JJ, et al. Assessment of treatment with sorafenib plus doxorubicin vs sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: phase 3 CALGB 80802 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019; 5: 1582–1588, doi: [10.1001/jamaoncol.2019.2792](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2792), indexed in Pubmed: [31486832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31486832/).
- Kudo M, Finn R, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018; 391(10126): 1163–1173, doi: [10.1016/s0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30207-1).
- Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389: 56–66, doi: [10.1016/s0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32453-9).
- Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 379(1): 54–63, doi: [10.1056/NEJMoa1717002](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1717002), indexed in Pubmed: [29972759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29972759/).
- El-Khoueiry A, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet.* 2017; 389: 2492–2502, doi: [10.1016/s0140-6736\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31046-2).
- Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: the CheckMate 040 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6: e204564, doi: [10.1001/jamaoncol.2020.4564](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.4564), indexed in Pubmed: [33001135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33001135/).
- Yau T, Park JW, Finn RS, et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *ESMO Congress 2019; LBA38_PR.*
- Zhu A, Finn R, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(7): 940–952, doi: [10.1016/s1470-2045\(18\)30351-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30351-6).
- Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. KEYNOTE-240 investigators. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38(3): 193–202, doi: [10.1200/JCO.19.01307](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01307), indexed in Pubmed: [31790344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31790344/).
- Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2020; 382(20): 1894–1905, doi: [10.1056/NEJMoa1915745](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745), indexed in Pubmed: [32402160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402160/).
- Galle PR, Finn RS, Qin S i wsp. Patient-reported outcomes from the phase III IMbrave150 trial of atezolizumab plus bevacizumab vs sorafenib as first-line treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. 2020 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 476.

Bitā Eslami¹, Sadaf Alipour^{1,2}, Mastoureh Mohammadipour³, Ramesh Omranipour^{1,4}

¹Breast Disease Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Islamic Republic of Iran

²Department of Surgery, Arash Women's Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Islamic Republic of Iran

³Department of Surgery, Ziaian Hospital, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Islamic Republic of Iran

⁴Department of Surgical Oncology, Cancer Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Islamic Republic of Iran

Pierwotny chłoniak piersi u mężczyzn — przegląd systematyczny

Primary breast lymphoma (PBL) in men — a systematic review

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Eslami B, Alipour S, Mohammadipour M, et al. Primary breast lymphoma (PBL) in men — a systematic review. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2021.0017.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Prof. Ramesh Omranipour
Breast Disease Research Center, Tehran,
University of Medical Sciences, Tehran,
Islamic Republic of Iran; Department
of Surgical Oncology, Cancer Institute,
Tehran University of Medical Sciences,
Tehran, Islamic Republic of Iran
e-mail: omranipour@tums.ac.ir

STRESZCZENIE

Pierwotny chłoniak piersi (PBL) jest rzadkim typem tego nowotworu, zwłaszcza u mężczyzn. Niewiele wiadomo na temat przebiegu klinicznego, nie ustalono też dotychczas zasad leczenia PBL u mężczyzn. Celem niniejszego badania jest ustalenie najczęstszego obrazu klinicznego oraz najlepszych opcji terapeutycznych PBL u mężczyzn na podstawie analizy danych pochodzących ze wszystkich opisów przypadków opublikowanych w latach 1985–2019. Przeprowadzono w tym celu kompleksowe przeszukanie baz danych Google Scholar, Ovid Medline, PubMed i Scopus w kierunku wszystkich opisów przypadków PBL u mężczyzn opublikowanych w latach 1985–2019. Zebrano informacje na temat — wieku, rozpoznania, rodzaju leczenia, czasu do obserwacji i aktualnego stanu pacjenta. Do przeglądu włączono 28 badań zawierających dane 34 chorych płci męskiej z PBL. Średni wiek pacjentów wynosił około 61 lat (zakres 26–85). Średnia wielkość guza wynosiła $46,05 \pm 20,37$ mm. W większości przypadków widoczny był wyczuwalny guz piersi (jednostronny lub obustronny). U 9 pacjentów (26,5%) rozpoznano choroby współistniejące. Najczęstszym rozpoznaniem histologicznym był rozlany chłoniak z dużych komórek B, stanowiący 85,3% przypadków. Obserwowano korzyści terapeutyczne po zastosowaniu leczenia systemowego skojarzonego z radioterapią.

Wyniki analizy wykazały, że odpowiedź na różne rodzaje leczenia była lepsza u młodszych pacjentów z PBL. Wydaje się, że u pacjentów płci męskiej z PBL najlepsze wyniki daje leczenie systemowe skojarzone z napromienianiem w dawce wynoszącej co najmniej 30 Gy. Biorąc pod uwagę ograniczone dane dotyczące poszczególnych metod leczenia, konieczne są dalsze badania w tej grupie pacjentów.

Słowa kluczowe: pierś, chłoniak, mężczyzna, przegląd systematyczny

ABSTRACT

Primary breast lymphoma (PBL) is a rare type of lymphoma, especially in men. Details of the clinical course are not well recognized, and a consensus on the treatment of PBL in male is not available. The objective of presenting this study was to find the most common presentation and the best treatment options for male PBL by collecting and analysing data of all reported cases published between 1985 and 2019.

A comprehensive search in Google Scholar, Ovid Medline, PubMed, and Scopus databases for any case of PBL presenting in men between 1985 and 2019 was performed. Patient information such as age, diagnosis, type of treatment(s), time to follow-up and patient status were recorded.

A total of 28 studies containing data of 34 male patients with PBL were included in this review. The mean age of patients was about 61 (range: 26–85) years. The mean tumour size was 46.05 ± 20.37 mm. The majority of cases were presented with a palpable breast mass (unilateral or bilateral). Nine patients (26.5%) had previous comorbidities. Diffuse large B cell lymphoma was the most common histologic diagnosis (85.3%). Treatment consisting of systematic therapy combined with radiotherapy showed benefit outcome.

The results of the analysis showed that the response to different therapies was better in younger patients with PBL. It seems that systemic therapy combined with at least a 30 Gy dose of radiation has the best outcome in

Tłumaczenie: dr n. med. Dariusz Stencel

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

male patients with PBL. Considering limited data in each group of treatment modality, further follow-up studies in these patients are necessary.

Key words: breast, lymphoma, male, systematic review

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 4: 250-258

Wprowadzenie

Pierwotny chłoniak piersi (PBL, *primary breast lymphoma*) jest rzadkim typem tego nowotworu obejmującym tylko piers, z zajęciem lub bez zajęcia węzłów chłonnych pachowych i bez ognisk zlokalizowanych poza gruczołem sutkowym [1, 2]. Stanowi około 1% chłoniaków nieziarniczych (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) [3], mniej niż 3% chłoniaków pozawęzłowych i 0,5% nowotworów złośliwych piersi [4]. Ponad 95% przypadków PBL występuje u kobiet, a najczęstszym podtypem histologicznym jest rozlany chłoniak z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B cell lymphoma*) [5, 6].

Ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów płci męskiej brakuje wystarczających, wiarygodnych informacji dotyczących szczegółów leczenia lub przebiegu klinicznego choroby, nie ustalono też dotychczas standardowej terapii. Wydaje się, że kontrola miejscowa po samej resekcji chirurgicznej jest niezadowolająca, dlatego zaleca się skojarzenie chemioterapii i radioterapii [6, 7].

Celem niniejszego przeglądu było znalezienie wszystkich opublikowanych opisów przypadków PBL u mężczyzn w celu uzyskania dokładniejszych informacji na temat przebiegu choroby, a także ustalenia optymalnej terapii.

Metody

Strategia przeszukania publikacji

Przeprowadzono kompleksowe przeszukiwanie baz danych Google scholar, Ovid Medline, PubMed i Scopus pod kątem opisów przypadku lub szczegółowych informacji dotyczących PBL u mężczyzn opublikowanych w latach 1985–2019. Ten zakres czasowy wybrano z uwagi na fakt, że najwcześniejsze znalezione badanie opublikowano w 1985 roku. Przeszukanie przeprowadzono z użyciem słów kluczowych — „piers” lub „sutkowy” i „chłoniak” w połączeniu z „męski” lub „mężczyzna”, lub „mężczyźni”. Wstępnego wyboru dokonano na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji. Do analizy włączano publikacje zawierające informacje na temat chorych płci męskiej z PBL, a wykluczano opisy wtórnego zajęcia piersi w przebiegu chłoniaka lub nieprzedstawiające szczegółowych danych dotyczących chorych płci męskiej. W celu uniknięcia błędów

systemowych związanych z ograniczeniami językowymi, początkowo wybierano badania niezależnie od języka publikacji. Do pierwszego przeglądu przesiewowego włączono publikacje ze streszczeniem w języku angielskim. Na kolejnym etapie przeanalizowano pełne teksty wszystkich publikacji wybranych na podstawie streszczeń. Podobnie jak w przypadku pierwszego przeglądu przesiewowego, uwzględniono publikacje opisujące PBL zgodnie z wcześniej zdefiniowanymi kryteriami. Publikacje w innych językach niż angielski, uwzględniano, jeśli streszczenie zawierało wszystkie niezbędne informacje. Dokonywano także przeglądu piśmiennictwa i tabel z włączonych publikacji w celu sprawdzenia pod kątem ewentualnych pominiętych badań, a odszukane artykuły były następnie sprawdzane i uwzględnione na podstawie tych samych kryteriów.

Rodzaje wybranych badań

Wybrano wszystkie badania obserwacyjne (opisy przypadku, serii przypadków), w których przedstawiono informacje dotyczące PBL u mężczyzn. Z uwagi na niewielką liczbę publikacji dotyczących PBL u mężczyzn, uwzględniono wszystkie badania, nawet przedstawiające niekompletne dane.

Wybór danych

Formularz obejmujący poszukiwane dane przygotowano *a priori*, a trzech ekspertów z ośrodków akademickich (dwóch chirurgów piersi i jeden badacz) potwierdziło jego trafność fasadową i łatwość użycia do ekstrakcji danych. Poszukiwane dane obejmowały nazwisko pierwszego autora, rok publikacji, wiek chorego, lokalizację guza piersi, rozmiar guza, pierwsze objawy, rozpoznanie, zaawansowanie kliniczne choroby, leczenie, wcześniej stosowane leki i choroby współistniejące, czas obserwacji i obecny stan choroby. Wyniki dotyczące chorych klasyfikowano jako brak dowodów choroby (NED, *no evidence of disease*); chory żyjący z chorobą (AWD, *alive with the disease*); i chory zmarły z powodu choroby (DOD, *dead of disease*). Dwóch niezależnych badaczy wybierało dane z włączonych badań, a wszystkie wybrane dane zostały sprawdzone przez trzeciego badacza. Ciągłe i odpowiednie monitorowanie nowych publikacji prowadzono do czasu ostatecznego wyboru danych.

Analizy statystyczne

Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania IBM SPSS 26 (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, wersja 24.0. Armonk, NY — IBM Corp.).

Wyniki

Do przeglądu włączono łącznie 28 badań zawierających dane 34 chorych płci męskiej z PBL (tab. 1). W przypadku 2 badań pełna publikacja była w innym języku niż angielski, dlatego uzyskane dane ograniczono do streszczeń [8, 9]. Dane dotyczące 5 chorych uzyskano z jednego badania, które było opisem przypadku i artykułem przeglądowym [10], przy czym w części przeglądowej tego badania przedstawiono dane dotyczące 4 przypadków, których oryginalnych publikacji (opisów przypadków) nie znaleziono.

Dane dotyczące 34 mężczyzn z PBL podsumowano w tabeli 2. Średni wiek chorych wynosił około 61 lat (zakres — 26–85). W większości przypadków widoczny był wyczuwalny guz piersi (jednostronny lub obustronny). U 9 chorych (26,5%) rozpoznano w przeszłości choroby współistniejące, w tym inne nowotwory, HIV (*human immunodeficiency virus*), zapalenie wątroby, marskość wątroby i przeszczepienie nerki w wywiadzie. U 10 chorych uwzględnionych w przedstawionym przeglądzie stwierdzono ginekomiastię (u 4 chorych obustronnie i u 6 jednostronnie), a jeden chory był osobą transpłciową. Trzech chorych otrzymywało wcześniej leczenie hormonalne estrogenem (prowadzone przez 3 miesiące, 5 lat i 9 lat), dwóch chorych otrzymywało leczenie hormonalne (tabletki hormonalne i hormon płciowy), jeden chorych otrzymywał przez 10 lat leczenie immunosupresyjne, a u innego chorego przez 4 lata podawano leki przeciwwirusowe. U 2 chorych rozpoznano przerzuty do mózgu i nadnerczy.

Najczęstszym typem histologicznym był DLBCL, występujący u 29 (85,3%) chorych. Na podstawie dostępnych informacji ustalono, że większość chorych z chłoniakiem w I stopniu zaawansowania (14 chorych) nie zgłaszała żadnych objawów w czasie obserwacji. Najczęściej stosowaną metodą leczenia była chemioterapia, którą otrzymało 27 chorych jako jedyną metodę (8 chorych) lub w skojarzeniu z chirurgią lub radioterapią (15 chorych). Wielolekowa chemioterapia obejmowała schemat CHOP (cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, prednizolon) lub schemat podobny do CHOP, stosowane u 15 chorych. Czterech na pięciu chorych (80%), u których dostępne były informacje na temat stanu choroby i którzy otrzymywali immunochemioterapię (R-CHOP — rytuksymab + CHOP), uzyskało całkowitą remisję, a jeden chory żył z chorobą. Jednak wśród 9 chorych leczonych CHOP bez rytuksymabu odnoto-

wano dwa zgony, a jeden chory żył z chorobą. U pięciu chorych zastosowano jedynie leczenie operacyjne. Dane dotyczące leczenia trzech chorych nie były dostępne.

Dane dotyczące leczenia i wyników nie były dostępne u siedmiu chorych, a jeden chory zmarł z powodu innej choroby (incydent naczyniowo-mózgowy); nie podano informacji o ostatecznych wynikach leczenia chłoniaka u tych chorych. W związku z tym po średnim okresie obserwacji wynoszącym 19 miesięcy (zakres 0–123) u 27 chorych do grupy NED, AWD i DOD zakwalifikowano odpowiednio 19, 3 i 5 chorych. W tabeli 3 przedstawiono wpływ niektórych zmiennych na wyniki leczenia (chorzy żyjący lub zmarli) u 27 chorych. Ośmiu chorych, którzy otrzymali radioterapię w skojarzeniu z innymi metodami leczenia, nadal żyło.

Dyskusja

Pierś jest rzadką pozawęzłową lokalizacją chłoniaka, zwłaszcza u mężczyzn. Chłoniaka piersi należy jednak uwzględnić w diagnostyce różnicowej guzów piersi u mężczyzn, szczególnie u chorych z obniżoną odpornością [11].

Pierwotny chłoniak piersi obejmuje zmianę w piersi z zajęciem lub bez zajęcia węzłów chłonnych pachowych, bez innych ognisk poza gruczołem sutkowym, a prawidłowo przeprowadzone badanie patologiczne potwierdza obecność tkanki gruczołu sutkowego w bliskim sąsiedztwie chłoniaka [12, 13]. Rozpoznanie pierwotnego chłoniaka nieziarniczego piersi wymaga odpowiedniej oceny histologicznej, obecności tkanki gruczołu sutkowego w pobliżu chłoniaka w próbce, braku wcześniejszego rozpoznania chłoniaka i braku innych ognisk choroby zlokalizowanych poza gruczołem sutkowym, z wyjątkiem zajęcia węzłów chłonnych pachowych po tej samej stronie [1, 4]. Najczęstszym podtypem jest rozlany chłoniak z dużych komórek B (DLBCL), ale obserwuje się również inne podtypy, w tym chłoniaki grudkowe (FL, *follicular lymphoma*), chłoniaki tkanki limfatycznej związanej z błoną śluzową (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*) i chłoniaki Burkitta (BL, *Burkitt's lymphoma*) [6, 14].

Ze względu na rzadkość choroby, dotychczas opublikowano tylko nieliczne, rozproszone doniesienia, a wiele opublikowanych opisów serii przypadków chłoniaka piersi obejmuje zarówno chorych na PBL, jak i z chłoniakiem o lokalizacji poza gruczołem sutkowym, wtórnym chłoniakiem piersi i nawrotem chłoniaka w piersi. Ponadto w wielu publikacjach opisano przypadki stwierdzone zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, dlatego dokładne i szczegółowe dane na temat przebiegu klinicznego choroby oraz leczenia i obserwacja u mężczyzn są bardzo ograniczone. Coraz większa liczba rozpoznań w ostatnich kilku latach może świadczyć o rosnącej świadomości na temat choroby i potrzebie kompleksowego uzgodnienia sposobu postępowania.

Tabela 1. Charakterystyka 34 chorych płci męskiej z pierwotnym chłoniakiem piersi

Chory	Piśm.	Autor, rok publikacji	Wiek (lata)	Lokalizacja	Rozpoznanie	Stadium zaawansowania	Chemioterapia	RT, Gy	Chirurgia	Obserwacja (miesiące)	Stan chorego
1	24	López-Rodríguez, 2019	81	L	DLBCL	IE	4 × CP	Tak, NA	Nie	0	NED
2	29	Bozkaya, 2019	82	Obustronna	DLBCL	IIIA	2 × R-CHOP	Nie	Nie	0	NED
3	30	Jonckheere, 2019	80	L	DLBCL	NA	NA	NA	NA	NA	NA
4	8	Tokuyama, 2017	74	P	DLBCL	IIA	6 × R-CHOP + 4 × podanie dokonałowe	Nie	Nie	0	NED
5	9	Goto, 2017	85	P	DLBCL	NA	NA	NA	NA	NA	NA
6	25	Corobea, 2017	56	P	DLBCL	IE	3 × R-CHOP	Tak, 50 Gy	MRM	17	NED
7	10	Ishibashi, 2016	75	Obustronna	DLBCL	IE	8 × rytuk-symab w monoterapii	Tak, 40 Gy, 50 Gy	Nie	8	NED
8	10	Ishibashi, 2016	69	Nieznana	DLBCL	IIE	Poli	Nie	MRM	18	DOD
9	10	Ishibashi, 2016	45	Nieznana	DLBCL	IIE	Nie	Nie	Wycięcie guza	5	NED
10	10	Ishibashi, 2016	65	Nieznana	DLBCL	IE	Poli	Nie	MRM	20	NED
11	10	Ishibashi, 2016	81	Nieznana	LL	NA	Nie	Nie	MRM	4	AWD
12	11	Yim, 2015	63	L	DLBCL	IE	R-CHOP	Nie	Nie	11	AWD
13	31	Jung, 2014	46	P	FL	IEA	Nie	Nie	Chirurgia	40	NED
14	32	Lokesh, 2013	60	L	SLL	IIEA	9 × COP	Nie	Nie	Utrata z obserwacji	NA
15	32	Lokesh, 2013	46	P	DLBCL	IIEA	3 × CHOP	Nie	Nie	0	Zgon
16	33	Mukhtar, 2013	50	L	DLBCL	IIB	CHOP	Tak, 50 Gy	Nie	0	NED
17	34	Mouna, 2012	76	L	DLBCL	IBE	Nie	Nie	Wycięcie guza	3	DOD
18	35	Ko, 2012	51	L	DLBCL	IA	5 × CHOP	Nie	Nie	12	NED
19	36	Rastogi, 2012	48	P	DLBCL	IE	CHOP	Nie	Nie	0,63	DOD
20	37	Li, 2012	33	P	DLBCL	IA	CHOP	Nie	MRM	29	NED
21	37	Li, 2012	63	P	DLBCL	IA	Nie	Nie	Wycięcie guza	NA	NA
22	26	Alhabashi, 2011	26	P	DLBCL	II	6 × CHOP	Tak, 40 ± 50 Gy	Nie	24	NED
23	38	Rathod, 2011	48	L	DLBCL	II	14 × CHOP	Nie	Nie	7	AWD

→

Tabela 1 cd. Charakterystyka 34 chorych płci męskiej z pierwotnym chłoniakiem piersi

Chory	Piśm.	Autor, rok publikacji	Wiek (lata)	Lokalizacja	Rozpoznanie	Stadium zaawansowania	Chemioterapia	RT, Gy	Chirurgia	Obserwacja (miesiące)	Stan chorego
24	39	Duman, 2011	62	L	MZBL	IIE	R-CHOP	Tak, NA	Wycięcie guza	NA	NA
25	40	Mahmood, 2011	50	L	DLBCL	IIE	NA	NA	NA	NA	NA
26	27	Miura, 2009	64	L	DLBCL	IEA	6 × R-CHOP	Tak, 50 Gy	Nie	12	NED
27	41	Gualco, 2009	65	P	ALCL	IE	Tak	Tak, NA	Nie	18	Żyje
28	42	Mpallas, 2004	67	P	DLBCL	II	Tak	Nie	MRM	12	DOD
29	28	Cabras, 2004	44	L	DLBCL	IIAE	ACOP-B	Tak, 36 Gy	Wycięcie guza	123	NED
30	43	Evans, 2002	27	L	DLBCL	IA	Poli	Nie	Nie	NA	NED
31	20	Sashiyama, 1999	69	L	DLBCL	IE	3 × CHOP	Nie	MRM	12	NED
32	44	Hinoshita, 1998	65	L	DLBCL	IIAE	CPA, VDS, 6-merkaptopuryna, Daunorubicyna, PSL	Nie	LMRM	24	NED
33	45	Murata, 1996	76	P	DLBCL	IE	5 × CHOP po operacji	Nie	RMRM	39	NED
34	1	Hugh, 1990	81	Obustronna	DLBCL	IE	Tak	Nie	Nie	5	DOD

P — prawostronna, L — lewostronna, ALN — węzeł chłonny pachowy, DLBCL — rozlany chłoniak z dużych komórek B, LL — mięsak limfatyczny limfoblastyczny; FL — chłoniak grudkowy; SLL — chłoniak z małych limfocytów; MZBL — chłoniak strefy brzeżnej piersi; Poli — chemioterapia wielolekowa, RT — radioterapia; MRM — zmodyfikowana radykalna mastektomia, LMRM — lewostronna MRM; RMRM — prawostronna MRM; CP — cyklofosfamid i prednizon; CHOP — cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, prednizon, R-CHOP — rytuksymab + CHOP; ACOP-B — doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, bleomycyna; NA — niedostępne; NED — brak objawów choroby; AWD — pacjent żyjący z chorobą; DOD — pacjent zmarły z powodu choroby

Wiek chorych i lokalizacja zmiany pierwotnej

Średni wiek chorych w przedstawionej analizie ($60,97 \pm 16,04$) był zgodny z innymi badaniami [1, 4, 15]. W przeciwieństwie do badania Hugh i wsp. [1] u kobiet z rozpoznaniem PBL (2 z 20 chorych stanowili mężczyźni) i prowadzonego w Japonii badania Uesato (9 z 380 chorych stanowili mężczyźni) [1, 16], w których stwierdzono gorsze rokowanie i krótsze przeżycie u młodszych chorych, wyniki przedstawionego badania u mężczyzn wykazały, że młodszy mężczyźni lepiej odpowiadali na różne formy terapii. Ponadto w przedstawionym przeglądzie chorych płci męskiej zajęcie lewej piersi było częstsze, podczas gdy u kobiet częściej obserwowano zajęcie prawej piersi [1, 4, 6, 15]. Obustronne zajęcie piersi dotyczyło 3 chorych (8,8%), co jest wartością bardzo podobną do odnotowanych w badaniach u kobiet, u których w obustronne objawy w momencie rozpoznania stwierdzono u 4–13% chorych [1, 4, 6, 15]. Na

podstawie wcześniejszych badań uznano, że obustronne zmiany w piersiach wiążą się z agresywnym przebiegiem choroby [17]. W przedstawionym badaniu 1 z 3 (33,3%) chorych z obustronnym PBL zmarł z powodu choroby, natomiast odsetek zgonów z powodu jednostronnego PBL wynosił 11,1% (2 z 18 chorych). Te liczby są zbyt małe, aby można było wyciągać ostateczne wnioski; można jedynie stwierdzić, że wyniki leczenia wyrażone liczbą zgonów z powodu choroby są gorsze u mężczyzn z obustronnym PBL.

Choroby współistniejące i stosowanie innych leków

W przedstawionym przeglądzie u dziewięciu chorych występowały choroby współistniejące, spośród których trzy często rozpoznawane obejmowały choroby nowotworowe, zakażenie wirusem HIV i marskość wątroby. Ogólnie wiadomo, że chłoniak nieziarniczny jest drugim co do częstości nowotworem złośliwym związanym

Tabela 2. Charakterystyka demograficzna i kliniczna wszystkich chorych

Zmienne		
Zmienne ciągłe	Min.–Maks.	Średnia ± SD
Wiek [lata]	26–85	60,97 ± 16,04
Rozmiar guza oceniany klinicznie [mm]	20–85	46,05 ± 20,37
Obserwacja [miesiące]	0–123	16,43 ± 24,16
Zmienne katagoryczne	Liczba	Odsetek
Lokalizacja zmiany		
Prawa pierś	12	35,3
Lewa pierś	15	44,1
Obustronna	3	8,8
Nieznana	4	11,8
Objawy kliniczne		
Wyczuwalny guz	16	47,1
Ból	9	26,5
Nieznane	9	26,5
Rozpoznanie		
Rozlany chłoniak z dużych komórek B.	29	85,3
Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek	1	2,9
Chłoniak grudkowy	1	2,9
Mięsak limfatyczny limfoblastyczny	1	2,9
Chłoniak strefy brzeżnej piersi	1	2,9
Chłoniak z małych limfocytów	1	2,9
Stadium		
I	17	50
II	13	38,2
III	1	2,9
Nieznane	3	8,8
Leczenie		
Chirurgia	15	44,1
Chemioterapia	26	76,5
Radioterapia	8	23,5
Nieznane	3	8,8
Choroby współistniejące		
Nowotwór złośliwy (jelito grube i gruczoł krokowy)	2	5,9
Zakażenie HIV	2	5,9
Marskość wątroby (alkoholowa, niealkoholowa)	2	5,9
Wirusowe zapalenie wątroby (B i C)	2	5,9
Stan po przeszczepieniu nerki	1	2,9
Wcześniej przyjmowane leki		
Estrogeny	5	14,7
Leki przeciwwirusowe	1	2,9
Leki immunosupresyjne	1	2,9

z AIDS (*acquired immune deficiency syndrome*) [18]. W przedstawionym przeglądzie dwóch chorych było zakażonych wirusem HIV, a jeden z nich zmarł po

19 dniach leczenia schematem CHOP. U 10 chorych w przedstawionym przeglądzie występowała ginekoma, a 5 chorych otrzymywało wcześniej leczenie hormonalne.

W badaniu z udziałem 20 chorych z PBL (z których 18 stanowiły kobiety) u dwóch kobiet stwierdzono zależność od hormonów płciowych oraz dodatnią ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych na komórkach nowotworowych [1]. W dużym badaniu kohortowym u kobiet również wykazano, że ryzyko chłoniaka niezziarniczego w przypadku wcześniejszego leczenia estrogenami było o 29% większe niż u kobiet, które nigdy nie otrzymywały leczenia hormonalnego z powodu chłoniaka grudkowego i DLBCL [19]. Uzyskane dane sugerują, że chłoniak niezziarniczy piersi u mężczyzn może dotyczyć chorych z podwyższonym stężeniem estrogenów [20]. Rola hormonów estrogenowych w etiologii tej choroby nie jest jasna, zaproponowano jednak kilka mechanizmów biologicznych, takich jak działanie immunomodulujące [19]. Rzadkie występowanie PBL u mężczyzn może jednak sugerować rolę estrogenów w jego patogenezie.

Leczenie

Ze względu na zróżnicowanie publikowanych danych, porównanie poszczególnych przypadków i wyciągnięcie wniosków dotyczących najlepszej metody leczenia mężczyzn z PBL nie jest możliwe, choć wydaje się, że w ostatnio opublikowanych badaniach, w których większość stanowiły kobiety, preferowano metody niechirurgiczne, a chemioterapia stanowiła leczenie pierwszego wyboru, zarówno w skojarzeniu z innymi metodami (radioterapia i operacja), jak i stosowane samodzielnie.

Wyniki dużego retrospektywnego badania obejmującego 204 chorych (w tym pięciu mężczyzn) z DLBCL piersi, u których stosowano różne metody leczenia, wykazały, że chemioterapia z udziałem antracyklin i radioterapia wiązały się z dłuższym przeżyciem, a mastektomia nie przyniosła korzyści w porównaniu z samą biopsją lub lumpektomią; autorzy sugerowali, że rozległe operacje mogą mieć niekorzystne następstwa, wynikające z opóźnienia rozpoczęcia leczenia systemowego [6]. Wynik przedstawionego badania wykazał, że wyniki uzyskane u mężczyzn nie różniły się od tych odnotowanych u kobiet, z odsetkiem 5-letnich przeżyć całkowitych wynoszącym 60% z szerokim przedziałem ufności ze względu na małą liczbę mężczyzn [6]. W publikacji przedstawiającej wyniki uzyskane w japońskiej grupie obejmującej 380 chorych na PBL (w tym 9 mężczyzn) [16] wykazano niższe odsetki 5-letnich przeżyć u chorych z chłoniakiem w I i II stadium poddanych jedynie leczeniu chirurgicznemu w porównaniu ze skojarzeniem operacją z leczeniem systemowym (odpowiednio 40,5% i 25% w porów-

Tabela 3. Stan choroby w zależności od charakterystyki guza, chorób współistniejących i rodzaju leczenia

	NED i AWD (n = 22)	DOD (n = 5)	Łącznie
Wiek [lata]	58,45 ± 17,13	68,20 ± 12,60	60,97 ± 16,04
Lokalizacja			
Jednostronna	17 (85)	3 (15)	20
Obustronna	2 (66,7)	1 (33,3)	3
Stadium			
I	13 (81,3)	3 (18,8)	16
II	7 (77,8)	2 (22,2)	9
III	1 (100)	0 (0)	1
Nieznane	3 (100)	0 (0)	3
Choroby współistniejące			
Nie	16 (80)	4 (20)	20
Tak	6 (85,7)	1 (14,3)	7
Rozpoznanie			
DLBCL	19 (79,2)	5 (20,8)	24
ALCL	1 (100)	0 (0)	1
FL	1 (100)	0 (0)	1
LL	1 (100)	0 (0)	1
Leczenie			
Tylko chirurgiczne	3 (75)	1 (25)	4
Tylko chemioterapia	6 (75)	2 (25)	8
Chirurgia + chemioterapia	5 (71,4)	2 (28,6)	7
Chemioterapia + RT	6 (100)	0 (0)	6
Chirurgia + chemioterapia + RT	2 (100)	0 (0)	2

Dane przedstawiono jako średnią ± odchylenie standardowe oraz liczbę z wartościami procentowymi w nawiasach; ALCL (*anaplastic large cell lymphoma*) — anaplastyczny chłoniak z dużych komórek; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — rozlany chłoniak z dużych komórek B, FL (*follicular lymphoma*) — chłoniak grudkowy; LL (*lymphoblastic lymphosarcoma*) — mięsak limfatyczny limfoblastyczny; RT — radioterapia; NED — brak objawów choroby; AWD — pacjent żyjący z chorobą; DOD — pacjent zmarły z powodu choroby

naniu z 57,2% i 47%). Wykazano również, że dla potwierdzenia rozpoznania i zaplanowania leczenia niezbędny jest przeprowadzenie minimalnego zabiegu chirurgicznego, natomiast takie metody operacyjne jak mastektomia, szerokie wycięcie miejscowe i wycięcie zawartości dołu pachowego wydają się niepotrzebne. Nie przedstawiono wyników leczenia odrębnie u kobiet i mężczyzn.

Wytoczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) z 2016 roku potwierdziły, że resekcja chirurgiczna nie jest wystarczająca dla uzyskania kontroli miejscowej, a wyniki mastektomii są złe; autorzy tych wytycznych zasugerowali, aby wstępne leczenie chirurgiczne proponować tylko w przypadkach, kiedy można uniknąć opóźnień w podaniu chemioterapii [21].

W przedstawionym przeglądzie PBL u mężczyzn jeden na czterech chorych leczonych wyłącznie operacyjnie zmarł z powodu chłoniaka. Jeden pacjent żył z chorobą po 4 miesiącach, a dwóch chorych żyło bez objawów choroby po 5 i 40 miesiącach obserwacji. Większość wcześniej opublikowanych badań przeprowadzono u kobiet, jednak wynik przedstawionego może potwierdzić,

że operacja nie jest odpowiednim sposobem leczenia mężczyzn z PBL.

W wielu badaniach potwierdzono rolę radioterapii w uzyskaniu kontroli miejscowej u chorych na PBL [1]. Zastosowanie radioterapii można rozważyć w celu zapobiegania subklinicznym ogniskom nowotworowym w piersi, jednak optymalne dawki i pola napromieniania przedstawione w poszczególnych publikacjach różnią się. Wyniki prospektywnego badania klinicznego z randomizacją przeprowadzonego przez Avilés i wsp. [22] u 96 chorych na PBL we wczesnym stadium są zgodne z wynikami przedstawionego badania, wykazując poprawę przeżycia u chorych, którzy otrzymali chemioterapię skojarzoną z radioterapię w porównaniu z każdą z tych metod stosowaną oddzielnie. W większości badań mediana dawki wynosiła 40 Gy (zakres od 30,6 do 60 Gy) [1, 15], a napromienianie ognisk choroby obejmowało pierś po stronie nowotworu oraz wszystkie dodatkowe lokalizacje ognisk chorobowych stwierdzane przed chemioterapią w regionalnych węzłach chłonnych lub w piersi po drugiej stronie, zastępując radioterapię całych pól [12]. Zaleca się radioterapię całej piersi dawką 30 Gy po podaniu R-CHOP w celu uzyskania całkowitej odpowiedzi [23].

Interesujący jest fakt, że w przedstawionym przeglądzie wszyscy chorzy płci męskiej, którzy otrzymali radioterapię skojarzoną z innymi metodami leczenia (n = 8), żyli bez objawów choroby po okresie obserwacji z medianą 17 miesięcy [10, 24–28]. Czterech chorych otrzymało większe dawki niż 30 Gy (najczęściej 50 Gy), a u jednego chorego informacje o dawce napromieniania nie były dostępne [24].

Przedstawione dane mogą potwierdzić, że optymalnym wyborem u mężczyzn jest chemioterapia (z rytuksymabem lub bez) w skojarzeniu z innymi metodami leczenia, zwłaszcza z radioterapią (tab. 3). Sama chemioterapia nie poprawia jednak rokowania, ponieważ 2 z 9 (22,2%) zgonów wystąpiły u chorych, którzy otrzymali samą chemioterapię, a 2 chorych żyło z chorobą. U chorych, którzy otrzymali immunochemioterapię (R-CHOP), 80% uzyskało całkowitą remisję, a tylko jeden chory, który nie otrzymał innej metody leczenia, żyje z chorobą.

Wytyczne kliniczne ESMO z 2016 roku potwierdziły, że zastosowanie rytuksymabu wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite u chorych na PBL [21]. Wytyczne ESMO zalecały podanie sześciu cykli R-CHOP z radioterapią u chorych dobrze tolerujących leczenie [21], jednak w przedstawionym przeglądzie mężczyzn z PBL wykazano, że pięciu chorych, którzy otrzymali mniej niż 6 cykli R-CHOP (2–5 cykli) żyło bez objawów choroby w okresie obserwacji (tab. 1). Może to wiązać się z hormonozależnością choroby i różnicą w profilu hormonalnym mężczyzn i kobiet. Opracowanie mniej agresywnych metod leczenia wymaga dalszych badań u mężczyzn.

Ograniczenia badania

Biorąc pod uwagę ograniczone dane i niewielką liczbę chorych otrzymujących poszczególne rodzaje leczenia, sformułowanie jakichkolwiek wniosków dotyczących najlepszej strategii leczenia mężczyzn z PBL wydaje się niemożliwe.

Podsumowanie

Na obecnym etapie, biorąc pod uwagę wyniki badań przeprowadzonych u kobiet, które wykazały, że operacja nie odgrywa żadnej roli w terapii poza uzyskaniem materiału do badania histologicznego, umożliwiającego ostateczne rozpoznanie i ustalenie leczenia PBL, przedstawione wyniki u mężczyzn również wskazują, że operacja nie jest dobrym wyborem w leczeniu chorych z PBL.

W niniejszym badaniu potwierdzono pewne różnice między wynikami wcześniejszych badań u kobiet a mężczyznami w odniesieniu do objawów klinicznych, rokowania i leczenia PBL. W przeciwieństwie do kobiet,

u mężczyzn częściej stwierdzano zajęcie lewej piersi, a młodszy wiek wiązał się z poprawą wyników leczenia i rokowania. Podobnie jak w przypadku kobiet, także u mężczyzn optymalnym sposobem leczenia jest immunoterapia skojarzona z radioterapią w dawce co najmniej 30 Gy, jednak wydaje się, że do całkowitego wyleczenia wystarczy mniejsza liczba cykli immunoterapii. Dla porównania wyników leczenia i uzgodnienia standardowej strategii leczenia konieczne są dalsze badania i serie długotrwałych obserwacji chorych na PBL płci męskiej po zakończeniu leczenia.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Hugh JC, Jackson FI, Hanson J, et al. Primary breast lymphoma. An immunohistologic study of 20 new cases. *Cancer*. 1990; 66(12): 2602–2611. doi: [10.1002/1097-0142\(19901215\)66:12<2602::aid-cncr2820661224>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19901215)66:12<2602::aid-cncr2820661224>3.0.co;2-u), indexed in Pubmed: 2249200.
- Zhang Na, Cao C, Zhu Y, et al. Primary breast lymphoma: A single center study. *Oncol Lett*. 2017; 13(2): 1014–1018. doi: [10.3892/ol.2016.5483](https://doi.org/10.3892/ol.2016.5483), indexed in Pubmed: 28356993.
- Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer*. 1972; 29(1): 252–260. doi: [10.1002/1097-0142\(197201\)29:1<252::aid-cncr2820290138>3.0.co;2-#](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197201)29:1<252::aid-cncr2820290138>3.0.co;2-#), indexed in Pubmed: 5007387.
- Wiseman C, Liao KT. Primary lymphoma of the breast. *Cancer*. 1972; 29(6): 1705–1712. doi: [10.1002/1097-0142\(197206\)29:6<1705::aid-cncr2820290640>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197206)29:6<1705::aid-cncr2820290640>3.0.co;2-i), indexed in Pubmed: 4555557.
- Caon J, Wai ES, Hart J, et al. Treatment and outcomes of primary breast lymphoma. *Clin Breast Cancer*. 2012; 12(6): 412–419. doi: [10.1016/j.clbc.2012.07.006](https://doi.org/10.1016/j.clbc.2012.07.006), indexed in Pubmed: 23018097.
- Ryan G, Martinelli G, Kuper-Hommel M, et al. International Extranodal Lymphoma Study Group. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: prognostic factors and outcomes of a study by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Ann Oncol*. 2008; 19(2): 233–241. doi: [10.1093/annonc/mdm471](https://doi.org/10.1093/annonc/mdm471), indexed in Pubmed: 17932394.
- Radkani P, Joshi D, Paramo JC, et al. Primary breast lymphoma: 30 years of experience with diagnosis and treatment at a single medical center. *JAMA Surg*. 2014; 149(1): 91–93. doi: [10.1001/jama-surg.2013.2283](https://doi.org/10.1001/jama-surg.2013.2283), indexed in Pubmed: 24257833.
- Tokuyama K, Uemoto Y, Kitagawa S, et al. Primary breast diffuse large B-cell lymphoma in a male. *Rinsho Ketsueki*. 2017; 58(5): 455–457. doi: [10.11406/rinketsu.58.455](https://doi.org/10.11406/rinketsu.58.455), indexed in Pubmed: 28592759.
- Goto M, Kitamura N, Tanaka A, et al. [Primary breast diffuse large B-cell lymphoma developing subsequent to estramustine therapy for prostate cancer]. *Rinsho Ketsueki*. 2017; 58(12): 2411–2413. doi: [10.11406/rinketsu.58.2411](https://doi.org/10.11406/rinketsu.58.2411), indexed in Pubmed: 29332876.
- Ishibashi N, Hata M, Mochizuki T, et al. Radiation therapy for primary breast lymphoma in male gynecomastia: a rare case report and review of the literature. *Int J Hematol*. 2016; 104(4): 519–524. doi: [10.1007/s12185-016-2026-y](https://doi.org/10.1007/s12185-016-2026-y), indexed in Pubmed: 27225235.
- Yim B, Park J, Koo H, et al. Primary Breast Lymphoma in an Immunocompromised Male Patient: A Case Report. *J Korean Soc Radiol*. 2015; 73(4): 264. doi: [10.3348/jksr.2015.73.4.264](https://doi.org/10.3348/jksr.2015.73.4.264).
- Cheah CY, Campbell BA, Seymour JF. Primary breast lymphoma. *Cancer Treat Rev*. 2014; 40(8): 900–908. doi: [10.1016/j.ctrv.2014.05.010](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.05.010), indexed in Pubmed: 24953564.
- Vannata B, Zucca E. Primary extranodal B-cell lymphoma: current concepts and treatment strategies. *Chin Clin Oncol*. 2015; 4(1): 10. doi: [10.3978/j.issn.2304-3865.2014.12.01](https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3865.2014.12.01), indexed in Pubmed: 25841717.
- Martinelli G, Ryan G, Seymour JF, et al. Primary follicular and marginal-zone lymphoma of the breast: clinical features, prognostic factors and outcome: a study by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Ann Oncol*. 2009; 20(12): 1993–1999. doi: [10.1093/annonc/mdp238](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp238).

15. Hoseini PJ, Maragulia JC, Salzberg MP, et al. A multicentre study of primary breast diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Br J Haematol.* 2014; 165(3): 358–363, doi: [10.1111/bjh.12753](https://doi.org/10.1111/bjh.12753), indexed in Pubmed: [24467658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24467658/).
16. Uesato M, Miyazawa Y, Gunji Y, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the breast: report of a case with special reference to 380 cases in the Japanese literature. *Breast Cancer.* 2005; 12(2): 154–158, doi: [10.2325/jbcs.12.154](https://doi.org/10.2325/jbcs.12.154), indexed in Pubmed: [15858449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15858449/).
17. Lu H, Zhou Y. EP37.04: Sonographic findings and clinicopathological characteristics of primary breast lymphoma. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2019; 54(S1): 460–461, doi: [10.1002/uog.21858](https://doi.org/10.1002/uog.21858).
18. Pedersen C, Barton SE, Chiesi A, et al. HIV-related non-Hodgkin's lymphoma among European AIDS patients. *AIDS in Europe Study Group. AIDS in Europe Study Group. Eur J Haematol.* 1995; 55(4): 245–250, doi: [10.1111/j.1600-0609.1995.tb00265.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1995.tb00265.x), indexed in Pubmed: [7589342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7589342/).
19. Teras LR, Patel AV, Hildebrand JS, et al. Postmenopausal unopposed estrogen and estrogen plus progestin use and risk of non-Hodgkin lymphoma in the American Cancer Society Cancer Prevention Study-II Cohort. *Leuk Lymphoma.* 2013; 54(4): 720–725, doi: [10.3109/10428194.2012.722216](https://doi.org/10.3109/10428194.2012.722216), indexed in Pubmed: [22916741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22916741/).
20. Primary Non-Hodgkin's Lymphoma of the Male Breast: A Case Report. *Breast Cancer.* 1999; 6(1): 55–58, doi: [10.1007/BF02966907](https://doi.org/10.1007/BF02966907), indexed in Pubmed: [11091691](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11091691/).
21. Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, et al. ESMO Guidelines Committee. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016; 27(suppl 5): v91–v9v102, doi: [10.1093/annonc/mdw175](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw175), indexed in Pubmed: [27377716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27377716/).
22. Avilés A, Delgado S, Nambo MJ, et al. Primary breast lymphoma: results of a controlled clinical trial. *Oncology.* 2005; 69(3): 256–260, doi: [10.1159/000088333](https://doi.org/10.1159/000088333), indexed in Pubmed: [16166814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16166814/).
23. Yahalom J, Illidge T, Specht L, et al. Modern Radiation Therapy for Extranodal Lymphomas: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 92(1): 11–31, doi: [10.1016/j.ijrobp.2015.01.009](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.01.009).
24. López-Rodríguez E, Bujan-Lloret C, Álvarez-Pérez RM, et al. Primary breast lymphoma in a male patient. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019; 41(4): 369–370, doi: [10.1016/j.htct.2019.02.004](https://doi.org/10.1016/j.htct.2019.02.004), indexed in Pubmed: [31130495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31130495/).
25. Corobea AB, Dumitru A, Sajin M, et al. Diffuse Large B Cell Lymphoma in a Male Breast - A Rare Case Report. *Chirurgia (Bucur).* 2017; 112(4): 477–481, doi: [10.21614/chirurgia.112.4.477](https://doi.org/10.21614/chirurgia.112.4.477), indexed in Pubmed: [28862126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28862126/).
26. Alhabshi SM, Ismail Z, Arasaratnam SA. Primary non-Hodgkin B cell lymphoma in a man. *Iran J Radiol.* 2011; 8(1): 39–41.
27. Miura Y, Nishizawa M, Kaneko H, et al. A male with primary breast lymphoma. *Am J Hematol.* 2009; 84(3): 191–192, doi: [10.1002/ajh.21292](https://doi.org/10.1002/ajh.21292), indexed in Pubmed: [18932237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18932237/).
28. Cabras MG, Amichetti M, Nagliati M, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the breast: a report of 11 cases. *Haematologica.* 2004; 89(12): 1527–1528, indexed in Pubmed: [15590406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15590406/).
29. Bozkaya Y, Oz Puyan F, Bimboga B. Primary bilateral breast lymphoma in an elder male patient. *Breast J.* 2019; 25(5): 1008–1009, doi: [10.1111/tbj.13394](https://doi.org/10.1111/tbj.13394), indexed in Pubmed: [31187574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31187574/).
30. Jonckheere S, Depypere H, Standaert C. Breast Lymphoma: Teaching point: Primary breast lymphoma is a rare disease, especially in males, but should be considered in the differential diagnosis of a breast mass because of the different treatment and prognosis. *J Belg Soc Radiol.* 2019; 103(1): 26, doi: [10.5334/jbsr.1769](https://doi.org/10.5334/jbsr.1769), indexed in Pubmed: [30993257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30993257/).
31. Jung SP, Han KM, Kim SJ, et al. Primary follicular lymphoma in a male breast: a case report. *Cancer Res Treat.* 2014; 46(1): 104–107, doi: [10.4143/crt.2014.46.1.104](https://doi.org/10.4143/crt.2014.46.1.104), indexed in Pubmed: [24520230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24520230/).
32. Lokesh Kn, Sathyanarayanan V, Lakshmaiah Kc, et al. Primary breast lymphoma in males-a report of two cases with a review of the literature. *Ecancermedicalsecience.* 2013; 7: 347, doi: [10.3332/ecancer.2013.347](https://doi.org/10.3332/ecancer.2013.347), indexed in Pubmed: [24723970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24723970/).
33. Mukhtar R, Mateen A, Rakha A, et al. Breast lymphoma presenting as gynecomastia in male patient. *Breast J.* 2013; 19(4): 439–440, doi: [10.1111/tbj.12136](https://doi.org/10.1111/tbj.12136), indexed in Pubmed: [23815269](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23815269/).
34. Mouna B, Saber B, Tijani ElH, et al. Primary malignant non-Hodgkin's lymphoma of the breast: a study of seven cases and literature review. *World J Surg Oncol.* 2012; 10: 151, doi: [10.1186/1477-7819-10-151](https://doi.org/10.1186/1477-7819-10-151), indexed in Pubmed: [22800119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22800119/).
35. Ko ES, Seol H, Shin JH, et al. Primary anaplastic lymphoma kinase-negative anaplastic large-cell lymphoma of the breast in a male patient. *Br J Radiol.* 2012; 85(1012): e79–e82, doi: [10.1259/bjr/23296454](https://doi.org/10.1259/bjr/23296454), indexed in Pubmed: [22457412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22457412/).
36. Rastogi M, Revannasiddaiah S, Seam RK, et al. Extranodal lymphoma masquerading as carcinoma of the breast in an HIV-positive male patient. *BMJ Case Rep.* 2012; 2012, doi: [10.1136/bcr-2012-007472](https://doi.org/10.1136/bcr-2012-007472), indexed in Pubmed: [23266779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23266779/).
37. Li D, Deng J, He H, et al. Primary breast diffuse large B-cell lymphoma shows an activated B-cell-like phenotype. *Ann Diagn Pathol.* 2012; 16(5): 335–343, doi: [10.1016/j.annpath.2012.01.004](https://doi.org/10.1016/j.annpath.2012.01.004), indexed in Pubmed: [22569408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22569408/).
38. Rathod J, Taori K, Disawal A, et al. A rare case of male primary breast lymphoma. *J Breast Cancer.* 2011; 14(4): 333–336, doi: [10.4048/jbc.2011.14.4.333](https://doi.org/10.4048/jbc.2011.14.4.333), indexed in Pubmed: [22323922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22323922/).
39. Duman BB, Sahin B, Güvenç B, et al. Lymphoma of the breast in a male patient. *Med Oncol.* 2011; 28 Suppl 1: S490–S493, doi: [10.1007/s12032-010-9675-0](https://doi.org/10.1007/s12032-010-9675-0), indexed in Pubmed: [20830532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20830532/).
40. Mahmood S, Sabih Z, Sabih D. Lymphoma presenting as gynecomastia. *Biomed Imaging Interv J.* 2011; 7(2): e10, doi: [10.2349/bij.7.2.e10](https://doi.org/10.2349/bij.7.2.e10), indexed in Pubmed: [22287984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22287984/).
41. Gualco G, Bacchi CE. B-cell and T-cell lymphomas of the breast: clinical-pathological features of 53 cases. *Int J Surg Pathol.* 2008; 16(4): 407–413, doi: [10.1177/1066896908316784](https://doi.org/10.1177/1066896908316784), indexed in Pubmed: [18480397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18480397/).
42. Mpallas G, Simatos G, Tasidou A, et al. Primary breast lymphoma in a male patient. *Breast.* 2004; 13(5): 436–438, doi: [10.1016/j.breast.2003.11.002](https://doi.org/10.1016/j.breast.2003.11.002), indexed in Pubmed: [15454203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15454203/).
43. Evans DL, Pantanowitz L, Dezube BJ, et al. Breast enlargement in 13 men who were seropositive for human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2002; 35(9): 1113–1119, doi: [10.1086/343045](https://doi.org/10.1086/343045), indexed in Pubmed: [12384846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12384846/).
44. Primary Non-Hodgkin's Lymphoma of the Breast: A Report of Two Cases. *Breast Cancer.* 1998; 5(3): 309–312, doi: [10.1007/BF02966712](https://doi.org/10.1007/BF02966712), indexed in Pubmed: [11091662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11091662/).
45. Murata T, Kuroda H, Nakahama T, et al. Primary non-Hodgkin malignant lymphoma of the male breast. *Jpn J Clin Oncol.* 1996; 26(4): 243–247, doi: [10.1093/oxfordjournals.jjco.a023222](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jjco.a023222), indexed in Pubmed: [8765183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8765183/).

Yavor Kornovski^{1,2}, Yonka Ivanova^{1,2}, Stoyan Kostov², Stanislav Slavchev^{1,2}, Angel Yordanov³ 

¹Medical University, Varna, Bułgaria

²Obstetrics and Gynaecology Clinic, St. Anna University Hospital, Varna, Bułgaria

³Department of Gynaecologic Oncology, Medical University Pleven, Bułgaria

Zasady postępowania w przypadku chorób nowotworowych u kobiet w ciąży

Pregnancy and malignant diseases — principles of management

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kornovski Y, Ivanova Y, Kostov S, et al. Pregnancy and malignant diseases — principles of management. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OC.P.2021.0024.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Prof. Angel Danchev Yordanov

Department of Gynaecologic Oncology,

Medical University Pleven, Bułgaria

e-mail: angel.jordanov@gmail.com

STRESZCZENIE

Nowotwory złośliwe występujące u kobiet w ciąży sprawiają, że interdyscyplinarne zespoły medyczne muszą się zmierzyć z wieloma dylematami, dotyczącymi zarówno leczenia onkologicznego, jak i postępowania położniczego. Najczęstsze choroby onkologiczne rozpoznawane w czasie ciąży to: rak piersi, nowotwory hematologiczne, rak szyjki macicy i nowotwory złośliwe skóry. W praktyce możliwe są różne scenariusze, na przykład przerwanie ciąży, a następnie zastosowanie najbardziej właściwego leczenia onkologicznego albo odroczenie leczenia onkologicznego do okresu poporodowego, a wcześniej zastosowanie strategii „obserwuj i czekaj” do czasu osiągnięcia odpowiedniej dojrzałości płodu i zaplanowanego porodu. Trzeci scenariusz zakłada jednoczesne postępowanie onkologiczne i położnicze: stosowanie chemioterapii, radioterapii i przeprowadzenie operacji w trakcie ciąży. Wybierając jeden z tych scenariuszy, należy uwzględnić wiele czynników, w tym typ i zaawansowanie kliniczne nowotworu złośliwego, okres ciąży, a także wolę i świadomą decyzję kobiety w ciąży dotyczącą jej utrzymania lub przerwania.

Niniejszy przegląd koncentruje się na podstawowych zasadach leczenia onkologicznego (chirurgii, chemioterapii i radioterapii) w czasie ciąży oraz wpływie tej terapii na kobietę ciężarną i płód, na postępowaniu położniczym oraz takich zagadnieniach, jak: czas i sposób rozwiązania ciąży, znieczulenie w czasie porodu, laktacja i karmienie piersią w świetle dostępnych dowodów naukowych.

Słowa kluczowe: ciąża, nowotwory złośliwe, radioterapia, chemioterapia, chirurgia

ABSTRACT

Pregnancy-associated malignant diseases introduce multiple dilemmas to the multidisciplinary boards, related to both the oncological treatment as well as to obstetrical management. The most frequent oncological diseases diagnosed during pregnancy are breast cancer, oncohematological conditions, uterine cervix cancer and skin cancers. There are different clinical scenarios: interruption of the pregnancy and further use of the most appropriate oncological strategy; it is also possible to postpone the oncological treatment for the postpartum period with a watch-and-wait strategy until the foetus is mature and the delivery is planned. The third scenario includes concurrent treatment of both conditions: use of chemotherapy, radiotherapy and surgery during an ongoing pregnancy. Choosing among these scenarios is considering many factors, including type and stage of the malignant tumour, pregnancy term, desire and informed decision of the pregnant woman to keep or interrupt the pregnancy. The current review is focused on the basic principles of the oncological modalities (surgery, chemotherapy and radiotherapy) during pregnancy as well as their influence over the pregnant woman and the foetus, over the obstetrical management and the timing and mode of delivery, delivery anaesthesia, lactation and breastfeeding from the point of view of the evidence-based medicine.

Key words: pregnancy, malignant diseases, radiotherapy, chemotherapy, surgery

Tłumaczenie: dr n. med. Dariusz Stencel

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450–1646

e-ISSN 2450–6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 4: 259–265

Wprowadzenie

Ze względu na rzadkie współwystępowanie ciąży i nowotworu dostępnych jest niewiele danych na ten temat oraz zaleceń postępowania opartych na dowodach naukowych [1]. W takich sytuacjach należy prowadzić równocześnie opiekę nad matką i płodem oraz odpowiednie postępowanie położnicze i onkologiczne, co może być dość trudne. Rozpoznanie nowotworu u ciężarnej jest nie tylko zagadnieniem medycznym, ale wiąże się także z wieloma innymi problemami natury etycznej, osobistej, religijnej, a nawet prawnej. Każdy nowotwór rozpoznany u kobiety ciężarnej kwalifikuje ciążę jako wysokiego ryzyka, dlatego chorą należy objąć opieką wyspecjalizowanego ośrodka z doświadczeniem zarówno onkologicznym, jak i położniczym [2, 3]. Sama ciąża nie pogarsza rokowania onkologicznego, ale zarówno matka, jak i płód mogą być podatni na potencjalne działania niepożądane różnych metod leczenia onkologicznego. Potencjalne powikłania położnicze obejmują między innymi opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego płodu czy też poród przedwczesny [1–4].

Epidemiologia

- Zachorowalność na choroby nowotworowe w czasie ciąży wynosi 17–25/100 000 ciąż [1].
- Najczęściej rozpoznawane nowotwory to:
 1. rak piersi;
 2. nowotwory hematologiczne (chłoniaki, białaczki);
 3. rak szyjki macicy;
 4. nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy, czerniak) [1].

Postępowanie położnicze

Postępowanie położnicze zależy od wielu czynników związanych z pacjentką, płodem i nowotworem, ale podejmując decyzje terapeutyczne, najczęściej bierze się pod uwagę:

- rodzaj nowotworu;
- stadium zaawansowania klinicznego nowotworu;
- wiek ciążowy płodu (prawidłowo określony) z badaniem przesiewowym w kierunku wad rozwojowych;
- brak chęci/chęć utrzymania ciąży [1–4].

Możliwe scenariusze postępowania położniczego obejmują:

1. Przerwanie ciąży przed okresem, w którym płód byłby zdolny do samodzielnego życia (przed 24. tygodniem ciąży). Taka strategia postępowania jest odpowiednia w przypadku agresywnych, szybko postępujących nowotworów ze złym rokowaniem, zwłaszcza rozpoznanych we wczesnych tygodniach lub miesiącach ciąży.

2. Opóźnienie leczenia onkologicznego do II trymestru ciąży w przypadku rozpoznania nowotworu w I trymestrze (z wyjątkiem niektórych nowotworów hematologicznych).
3. Stosowanie leczenia onkologicznego w okresie ciąży. Leczenie onkologiczne obejmuje różne strategie i metody terapeutyczne, w tym postępowanie chirurgiczne, chemioterapię i/lub radioterapię. Mogą one być stosowane w różnej kolejności ze względu na wiek ciążowy oraz rodzaj i stadium choroby nowotworowej.
4. Opóźnienie leczenia onkologicznego do czasu porodu. W zależności od zaawansowania klinicznego nowotworu, możliwości leczenia w czasie ciąży i wieku ciążowego można odroczyć wszystkie lub tylko niektóre komponenty kompleksowego leczenia przeciwnowotworowego. Jest to scenariusz kliniczny rozważany w przypadku rozpoznania nowotworu krótko przed spodziewanym terminem porodu [1].

Czynniki wpływające na decyzje terapeutyczne dotyczące leczenia chorób nowotworowych u kobiet w ciąży

Ogólne zasady postępowania w przypadku współwystępowania ciąży i nowotworu wiążą się z następującymi aspektami:

1. **Czynniki związane z nowotworem** — obejmują cechy nowotworu, takie jak stadium zaawansowania, typ histologiczny i potencjalne możliwości leczenia. Decydują one o wskazaniach do leczenia przeciwnowotworowego, a także o zastosowaniu jednej lub kilku metod leczenia (chirurgia, chemioterapia lub leczenie ukierunkowane molekularnie, radioterapia itp.). Istotne jest również zastosowanie różnych komponentów terapii w najbardziej odpowiedniej sekwencji, która może być modyfikowana w zależności od innych czynników, niezwiązanych z nowotworem.
2. **Czynniki związane z płodem** — najważniejsze obejmują wiek oraz stopień rozwoju i dojrzałości płodu. Mają one istotny wpływ na wybór leczenia przeciwnowotworowego, ponieważ może ono prowadzić do potencjalnych problemów zdrowotnych płodu.
3. **Czynniki związane z matką** — wszelkie decyzje dotyczące leczenia muszą uzyskać pełną akceptację kobiety ciężarnej i jej rodziny. Oprócz decyzji o utrzymaniu lub przerwaniu ciąży jak też zachowaniu płodności istotnym czynnikiem wpływającym na planowane leczenie przeciwnowotworowe jest stan zdrowia matki. Należy również uwzględnić potencjalne problemy położnicze i sposób rozwiązania ciąży (cięcie cesarskie lub poród naturalny) i możliwie dokładnie określić termin porodu. Najważniejsze czynniki położnicze obejmują:

- czas i wybór metody porodu (cięcie cesarskie lub poród naturalny);
- znieczulenie w trakcie porodu (ogólne lub miejscowe);
- badanie histologiczne łożyska;
- karmienie piersią i laktację [1].

Leczenie przeciwnowotworowe w czasie ciąży — zasady ogólne

Leczenie onkologiczne jest złożone i najczęściej obejmuje kilka metod, takich jak systemowa chemioterapia, radioterapia lub leczenie chirurgiczne, które stosuje się kolejno lub w różnych skojarzeniach i sekwencjach.

Zasady leczenia chirurgicznego w czasie ciąży

Uwagi ogólne

Operacja jest bezpieczna dla płodu po zakończeniu I trymestru ciąży. Jeżeli stan kobiety ciężarnej i stadium zaawansowania nowotworu na to pozwalają, zaleca się odroczyć operację do czasu porodu; operację można również przeprowadzić w trakcie porodu, rozwiązując ciążę drogą elektrycznego cięcia cesarskiego. Nie zaleca się stosowania znieczulenia ogólnego [5].

Zmiany fizjologiczne związane z ciążą i modyfikujące leczenie chirurgiczne

Niektóre zmiany fizjologiczne zachodzące w organizmie matki są typowe dla okresu ciąży i mogą mieć znaczenie w przypadku rozpoznania nowotworu w czasie ciąży. Między 6. a 34. tc. objętość płynu pozakomórkowego zwiększa się o 3–4 l wskutek działania hormonu antydiuretycznego (ADH, *antidiuretic hormone*) i układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS, *renin-angiotensin-aldosterone system*). Prowadzi to do rozrzedzenia krwi, zmniejszenia stężeń hemoglobiny, hematokrytu i albuminy, co leży u podłoża zmian w zakresie farmakokinetyki [6]. Dodatkowo powiększenie macicy i zwiększony ucisk na narządy jamy brzusznej mogą prowadzić do wystąpienia refluksu żołądkowo-przelykowego, wiążącego się z ryzykiem zachłyśnięcia, najczęściej w III trymestrze ciąży. Ciąża zwiększa też ryzyko zakrzepicy z uwagi na zwiększenie stężeń czynników krzepnięcia VII, VIII, IX, X, XII i plazminogenu, a zastój żylny w kończynach dolnych lub sam proces nowotworowy dodatkowo mogą zwiększać ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Dodatkowym czynnikiem zwiększającym ryzyko zakrzepicy jest unieruchomienie w okresie poopera-

cyjnym z towarzyszącym uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego [1, 5].

Zalecenia dotyczące leczenia chirurgicznego w czasie ciąży

— Zalecenia dotyczące postępowania przedoperacyjnego Należy uwzględnić choroby współistniejące, takie jak cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze, oraz inne leki przyjmowane przez ciężarną; stwierdzone zaburzenia trzeba kompensować, kontrolować i w razie potrzeby korygować. Badanie ultrasonograficzne z zapisem tonów serca płodu pod nadzorem położniczym jest bezpieczne i dostarcza informacji o rozwoju i aktualnym stanie płodu. W przypadku ryzyka porodu przedwczesnego można stosować kortykosteroidy [5].

— Zalecenia dotyczące postępowania śródoperacyjnego Ze względu na ryzyko uszkodzenia cewy nerwowej w miarę możliwości powinno się unikać interwencji między 3. a 5. tc. W przypadku operacji ciężarną po 20. tygodniu ciąży należy ułożyć w pozycji leżącej na lewym boku (aby nie uciskać żyły głównej i nie indukować przeciążenia serca). Ryzyko zachłyśnięcia zwiększa się w pozycji Trendelenburga (szczególnie podczas zabiegów laparoskopowych). Należy monitorować stabilność hemodynamiczną i unikać hipotonii, która może prowadzić do zmniejszenia przepływu krwi w krążeniu maciczno-łożyskowym, zwłaszcza w stanach zagrożenia płodu. Operację jamy brzusznej można zaplanować na II trymestr ciąży, gdy ryzyko poronienia jest niewielkie, a wielkość macicy umożliwia odpowiedni dostęp do jamy brzusznej. Nie zaleca się rutynowego wykonywania operacji laparoskopowych po 26.–28. tc. Laparoscopia wiąże się z ryzykiem hiperkapni, zmniejszenia przepływu krwi z powodu odmy otrzewnowej i zachłyśnięcia. W przypadku konieczności wykonania zabiegu laparoskopowego zaleca się, aby operację przeprowadził doświadczony chirurg, czas trwania zabiegu nie przekraczał 90 minut, a ciśnienie w jamie brzusznej wynosiło 10–13 mm Hg; pierwszy trokar należy założyć z dostępu otwartego, trzeba też monitorować tony serca płodu za pomocą kardiologii i unikać spadków ciśnienia w trakcie operacji [5, 7, 8].

— Zalecenia dotyczące postępowania pooperacyjnego W okresie pooperacyjnym należy dokładnie ocenić stan płodu za pomocą ultrasonografii i monitoringu położniczego. W ramach postępowania przeciwbólowego powinno się podawać paracetamol, tramadol lub niesteroidowe leki przeciwzapalne. Stosowania tych leków należy unikać w III trymestrze ciąży, gdyż w 50–80% przypadków mogą spowodować przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego,

Tabela 1. Wpływ chemioterapii podawanej w czasie ciąży na rozwój zarodka i płodu [12]

Okres ciąży	Wpływ na zarodek lub płód	Następstwa w okresie okołoporodowym	Następstwa długookresowe
Pierwsze 4 tygodnie	Utrata ciąży lub brak działań niepożądanych	Nieznane	Nieznane
Od 4. tygodnia do końca I trymestru	Wady rozwojowe u 7–17% dzieci urodzonych przez matki otrzymujące jeden lek lub u 25% w przypadku stosowania terapii skojarzonej	Nieznane	Nieznane
II lub III trymestr	Opisywano przypadki odwracalnego działania toksycznego na serce płodu podczas leczenia antracyklinami, zwłaszcza gdy schemat leczenia obejmuje trastuzumab Wady rozwojowe występują również często jak u dzieci urodzonych przez zdrowe matki	Poród przedwczesny i mała urodzeniowa masa ciała (11%) Mielosupresja (1–43% w zależności od czasu zawieszenia terapii)	Ogólnie bez wpływu na rozwój neuropsychologiczny; ewentualne opóźnienia rozwojowe wiążą się z wcześniactwem Starsze dzieci często wykazują internalizację problemów behawioralnych Postępujące zaburzenie czynności lewej komory kilka lat po ekspozycji na antracykliny

prowadzące do nadciśnienia płucnego. W okresie pooperacyjnym obowiązkowo trzeba stosować profilaktycznie heparyny drobnocząsteczkowe [9–11].

Ryzyko związane z zabiegiem chirurgicznym w czasie ciąży wiąże się na ogół z możliwością zakażeń w okresie pooperacyjnym, mogących wywołać przedwczesne pęknięcie worka płodowego, co z kolei może prowadzić do obumarcia płodu, zespołu niewydolności oddechowej, konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej, krwawienia dokomorowego lub martwiczego zapalenia jelit. W przypadku ryzyka porodu przedwczesnego zaleca się podawanie przez 48 godzin leków tokolitycznych w celu opóźnienia porodu oraz zastosowanie kortykosteroidów w celu stymulacji dojrzewania płuc płodu [1, 3].

Zasady stosowania chemioterapii w czasie ciąży

W tabeli 1 podsumowano wpływ chemioterapii na rozwój zarodka i płodu [12].

- A. Nie należy stosować chemioterapii w I trymestrze ciąży [1].
- B. Stosowanie chemioterapii w okresie implantacji (zagnieżdżenia zarodka) wiąże się ze zjawiskiem „wszystko albo nic”. Podawanie chemioterapii w okresie organogenezy, tj. od 10. do 56. dnia ciąży, może prowadzić do wystąpienia wad rozwojowych płodu, dlatego nie należy jej stosować przed 14. tc. Nie należy również stosować chemioterapii po 35. tc., ponieważ może ona prowadzić do neutropenii, co zwiększa ryzyko zakażenia matki i dziecka [13, 14].
- C. Wynikiem niekorzystnego działania chemioterapii na płód może być wzrost ryzyka opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego, poród przedwczesny, zahamowanie czynności szpiku będące niszczenie komórek hematopoetycznych płodu. Z tego powodu

zaleca się minimalną 3-tygodniową przerwę między chemioterapią a spodziewanym terminem porodu [15–18]. Nie zaleca się też rutynowego podawania chemioterapii po 35. tc.

- D. Niekorzystne działanie na chemioterapii na kobietę ciężarną obejmuje ryzyko zahamowania hematopoetyzy, a w jego następstwie zakażeń, krwawień lub niedokrwistości [19, 20].
- E. Z narażenia na chemioterapię podczas życia płodowego wynikają odległe w czasie konsekwencje dla płodu. Z tego powodu nie należy stosować niektórych leków ukierunkowanych molekularnie lub cytotoksycznych (np. trastuzumabu, bewacyzumabu, pochodnych platyny, metotreksatu itp.).

Leczenie hormonalne w ciąży jest przeciwwskazane, zwłaszcza w przypadku raka piersi, ponieważ wykazuje działanie teratogenne; odnotowano występowanie wad wrodzonych u dzieci kobiet, które nieumyślnie przyjmowały lek w czasie ciąży [21, 22].

Niedawno do praktyki klinicznej u ciężarnych wprowadzono immunoterapię. Dotychczas brak jednak wystarczających danych, aby jednoznacznie określić jej bezpieczeństwo u kobiet w ciąży, dlatego obecnie nie zaleca się stosowania tego rodzaju leków w okresie ciąży [23]. Stosowanie inhibitorów receptora programowanej śmierci typu 1 i jego liganda (PD-1/PD-L1, *programmed death receptor 1/programmed death ligand 1*) oraz antygeny 4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4, *cytotoxic T cell antigen 4*) podczas ciąży w modelach zwierzęcych wiązało się ze zwiększeniem wskaźników poronień, urodzeń martwego potomstwa, porodów przedwczesnych i śmiertelności niemowląt, zwłaszcza w przypadku podawania tych leków w III trymestrze ciąży [24–27].

Leki ukierunkowane molekularnie są coraz częściej stosowane w nowoczesnej praktyce onkologicznej [23].

Ze względu na krótki czas ich stosowania jak dotąd brak wystarczających danych na temat ich działań niepożądanych podczas stosowania u kobiet w ciąży. Imatynib zwiększa ryzyko samoistnych poronień i poważnych wad rozwojowych — egzencefalii, encefalopatii i nieprawidłowości w kościach czaszki [23]. Trastuzumab wiąże się z występowaniem małowodzia. Bewacyzumab powoduje nadciśnienie i białkomocz, przypuszcza się też, że może wywoływać stan przedzręczawkowy. Rytuksymab może powodować immunosupresję w wyniku zmniejszenia liczby limfocytów B u noworodków [28].

- Rozwój neuropoznawczy i wyniki nauczania. Na ten temat przeprowadzono kilka badań. W badaniu Hahna (2006) obejmującym 40 dzieci w wieku od 2 miesięcy do 13 lat odnotowano 1 przypadek zespołu Downa i 1 przypadek zespołu deficytu uwagi [29]. Z kolei Amant (2012) u 70 dzieci w wieku 1,5–17,6 roku odnotował 2 przypadki upośledzenia rozwoju umysłowego, które jednak uznano za spowodowane niedojrzałością płodu [30]. Ten sam autor w 2015 roku opublikował wyniki wskazujące na pogorszenie funkcji poznawczych u 96 dzieci w wieku 1,5–3 lat w porównaniu z grupą kontrolną niepoddaną działaniu chemioterapii, jednak i w tym przypadku powiązano to z wcześniactwem [31]. W badaniu Cardonick (2012) nie wykazano istotnej różnicy w rozwoju poznawczym u 35 dzieci w wieku 1,5–10,4 roku w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych dzieci [32].
- Zaburzenia behawioralne (depresja, lęk, agresja lub problemy z dyscypliną). Przeprowadzono dwa badania dotyczące tego zagadnienia. Amant (2012) wykazał występowanie zaburzeń behawioralnych u 29% (6/21) dzieci w wieku 5–16 lat [29]. Cardonick i wsp. (2015) opisali występowanie zaburzeń poznawczych u 23% dzieci (8/35) narażonych na działanie chemioterapii w porównaniu z 18% (4/22) dzieci w grupie kontrolnej [33].

Konieczne są dalsze badania w celu oceny odległego wpływu chemioterapii na płodność oraz częstość występowania nowotworów u potomstwa kobiet otrzymujących leczenie w ciąży.

Leki stosowane w terapii wspomagającej u chorych z rozpoznaną chorobą nowotworową mogą również wykazywać niekorzystne działanie w czasie ciąży.

Bisfosfoniary są ogólnie przeciwwskazane u kobiet w ciąży, ponieważ mogą zmniejszać ilość wapnia dostarczanego do płodu i wywoływać wady rozwojowe szkieletu (spowolnienie wzrostu kości) oraz małą urodzeniową masę ciała [34–36]. Czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (GCS-F, *granulocyte colony stimulation factors*) można stosować tylko w przypadkach ciężkiej neutropenii. W badaniach na zwierzętach zaobserwowano, że stosowanie GCS-F w czasie ciąży może zwiększyć odsetek poronień samoistnych i urodzeń potomstwa z małą urodzeniową masą ciała bez zwiększenia

częstości wad rozwojowych. W odniesieniu do ludzi nie ma takich obserwacji [37].

Zasady stosowania radioterapii w czasie ciąży — ogólne zalecenia

- A. Nowotwory złośliwe leczone radioterapią — zalecenia dotyczące stosowania w czasie ciąży
W przypadku raka piersi radioterapię można stosować do 18.–19. tc., ponieważ napromieniany obszar znajduje się w wystarczającej odległości od ciężarnej macicy. Radioterapię można również stosować w przypadku zajęcia węzłów chłonnych nadprzeponowych, np. w przebiegu chłoniaków. W guzach mózgu lub rakach głowy i szyi radioterapię można stosować w każdym okresie ciąży, natomiast w przypadku raka szyjki macicy nie można stosować tej metody leczenia, ponieważ powoduje obumarcie płodu [38].
- B. Zagrożenia dla płodu związane z radioterapią (dawka płodowa < 0,1 Gy) obejmują: opóźnienie wewnątrzmacicznego rozwoju płodu, ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych lub metabolicznych, wady rozwojowe (3.–8. tc.), upośledzenie umysłowe (8.–25. tc.) i występowanie nowotworów wtórnych, np. białaczki lub guzów litych u dzieci (0.–38. tc.) (tab. 2) [1, 38].

Występowanie chorób onkologicznych w czasie ciąży prowadzi do określonych problemów noworodkowych i położniczych.

Problemy noworodkowe wynikają z niedojrzałości płodu i/lub porodu przedwczesnego, zarówno jatrogennego, jak i związanego z wewnątrzmaciczną ekspozycją na chemioterapię, i obejmują: zespół niewydolności oddechowej, niestabilność temperatury, nadmierną utratę masy ciała, posocznice, hipoglikemię, żółtaczkę oraz ryzyko zaburzeń neurobehawioralnych (słabe wyniki w szkole, potrzeba dodatkowej edukacji specjalnej) [1, 2].

Problemy położnicze wiążą się z czasem i sposobem porodu, znieczuleniem w czasie porodu, oceną histologiczną łożyska, karmieniem piersią i laktacją.

1. Termin porodu
Należy dołożyć wszelkich starań, aby nie dopuścić do porodu przed 37. tc. w celu uniknięcia jatrogennej niedojrzałości płodu. W przypadku stosowania chemioterapii w czasie ciąży ostatni cykl należy podać nie później niż 3 tygodnie przed spodziewanym terminem porodu [4, 40–42], aby umożliwić regenerację szpiku kostnego płodu [6].
2. Sposób przeprowadzenia porodu
Decydują o tym wskazania położnicze. Poród naturalny jest pierwszym wyborem i powinien być preferowaną metodą ze względu na mniejszą utratę krwi, krótszy pobyt w szpitalu i mniejsze ryzyko zaka-

Tabela 2. Zagrożenia dla płodu związane ze stosowaniem radioterapii w czasie ciąży [39]

Wiek ciążowy (tyg.)	Zagrożenia
Okres przedimplantacyjny (1.)	Obumarcie
Organogeneza (2.–7.)	Obumarcie, duże wady rozwojowe, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu, bezpłodność, zaćma, inne zaburzenia układu nerwowego, choroby nowotworowe
Wczesny okres płodowy (8.–15.)	Obumarcie, duże wady rozwojowe, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu, upośledzenie umysłowe, bezpłodność, zaćma, choroby nowotworowe
Środkowy okres płodowy (16.–25.)	Duże wady rozwojowe, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu, upośledzenie umysłowe, bezpłodność, zaćma, choroby nowotworowe
Późny okres płodowy (> 25.)	Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu, bezpłodność, zaćma, choroby nowotworowe

żenia. W piśmiennictwie podaje się, że odsetek cięć cesarskich w trybie planowym u kobiet ciężarnych z chorobą nowotworową wynosi około 35%. Istnieją pewne przeciwwskazania do porodu naturalnego, które należy wziąć pod uwagę: przerzutowa choroba kości, przerzuty do mózgu, rak szyjki macicy (cięcie cesarskie ma na celu uniknięcie urazu dolnego odcinka macicy) i rak sromu [1, 3].

3. Znieczulenie w czasie porodu
„Złotym standardem” znieczulenia w trakcie porodu i po nim są techniki anestezji regionalnej: znieczulenie podpajęczynówkowe lub podpajęczynówkowo-zewnątrzoponowe. Przeciwwskazaniami do znieczulenia regionalnego mogą być: guzy lub przerzuty do mózgu, przerzutowa choroba kości, nowotwory hematologiczne (np. ostra białaczka) ze względu na ryzyko krwaka i zakażeń, leukopenia i/lub małopłytkowość (ryzyko krwaka i zakażeń) [1, 7].
4. Ocena histologiczna łożyska
Wskazaniem do badania histologicznego łożyska jest poszukiwanie przerzutów, stwierdzanych najczęściej w przebiegu czerniaka, chłoniaka i białaczki [43].
5. Karmienie piersią i laktacja
Chemioterapia w czasie ciąży prowadzi do zahamowania lub przerwania laktogenezy. Z drugiej jednak strony nie zaleca się karmienia piersią, z uwagi na możliwość eliminacji cytostatyków z mlekiem matki [13, 14, 41, 42]. Karmienie piersią jest możliwe po operacji lub radioterapii piersi [44].

Podsumowanie

Leczenie chorób nowotworowych występujących u kobiet w ciąży obejmuje różne strategie postępowania: przerwanie ciąży i rozpoczęcie leczenia, opóźnienie leczenia do czasu porodu lub rozpoczęcie leczenia w czasie ciąży. Najczęstsze powikłania chemioterapii stosowanej w okresie ciąży wiążą się z ryzykiem przedwczesnego porodu, a także z ryzykiem wynikającym z metabolizmu cytostatyków, dlatego w miarę możliwości ostatni cykl

chemioterapii należy podać nie później niż 3 tygodnie przed spodziewanym terminem porodu. Należy unikać leczenia chirurgicznego i chemioterapii przed 14. tc. Stosowanie radioterapii jest możliwe, o ile naświetlane pole znajduje się w odpowiedniej odległości od ciężarnej macicy. Laparoskopię można rozważyć przed 26. tc., uwzględniając zwiększone ryzyko zachłyśnięcia i hiperkapni. W trakcie operacji należy ściśle monitorować hemodynamikę i unikać hipotonii. W okresie pooperacyjnym zaleca się stosowanie heparyn drobno-cząsteczkowych, a stan płodu należy monitorować za pomocą badania ultrasonograficznego i rejestracji tonów serca płodu. Podczas porodu preferuje się znieczulenie miejscowe, natomiast w okresie pooperacyjnym należy podawać leki przeciwbólowe. Preferowanym sposobem ukończenia ciąży jest poród naturalny.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Han SN, Kesic VI, Van Calsteren K, et al. ESGO 'Cancer in Pregnancy' Task Force. Cancer in pregnancy: a survey of current clinical practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 167(1): 18–23, doi: [10.1016/j.ejogrb.2012.10.026](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.10.026), indexed in Pubmed: 23182070.
2. Amant F, Berveiller P, Boere IA, et al. ESGO task force 'Cancer in Pregnancy'. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; 19 Suppl 1(3): S1–12, doi: [10.1111/IGC.0b013e3181a1d00ec](https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181a1d00ec), indexed in Pubmed: 19509538.
3. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, et al. ESGO task force 'Cancer in Pregnancy'. Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet.* 2012; 379(9815): 558–569, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)60829-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60829-5), indexed in Pubmed: 22325661.
4. Morice P, Narducci F, Mathevet P, et al. French Working Group on Gynecological Cancers in Pregnancy, Société Française d'Oncologie Gynécologique (SFOG), Société Française de Chirurgie Pelvienne (SFCP), Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF). French recommendations on the management of invasive cervical cancer during pregnancy. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; 19(9): 1638–1641, doi: [10.1111/IGC.0b013e3181a83017](https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181a83017), indexed in Pubmed: 19955951.
5. Evans SRT, Sarani B, Bhanot P, et al. Surgery in pregnancy. *Curr Probl Surg.* 2012; 49(6): 333–388, doi: [10.1067/j.cpsurg.2012.02.003](https://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2012.02.003), indexed in Pubmed: 22583542.

6. Van Calsteren K, Verbesselt R, Ottevanger N, et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010; 89(10): 1338–1345, doi: [10.3109/00016349.2010.512070](https://doi.org/10.3109/00016349.2010.512070), indexed in Pubmed: [20846067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20846067/).
7. Mazze RI, Källén B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161(5): 1178–1185, doi: [10.1016/0002-9378\(89\)90659-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90659-5), indexed in Pubmed: [2589435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2589435/).
8. Bunyavejchevin S, Phupong V. Laparoscopic surgery for presumed benign ovarian tumor during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(1): CD005459, doi: [10.1002/14651858.CD005459.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005459.pub3), indexed in Pubmed: [23440802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23440802/).
9. Anderka M, Mitchell AA, Louik C, et al. National Birth Defects Prevention Study. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012; 94(1): 22–30, doi: [10.1002/bdra.22865](https://doi.org/10.1002/bdra.22865), indexed in Pubmed: [22102545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22102545/).
10. Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med.* 2013; 368(9): 814–823, doi: [10.1056/NEJMoa1211035](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211035), indexed in Pubmed: [23445092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23445092/).
11. Koren G, Florescu A, Costei AM, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2006; 40(5): 824–829, doi: [10.1345/aph.1G428](https://doi.org/10.1345/aph.1G428), indexed in Pubmed: [16638921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16638921/).
12. Esposito S, Tenconi R, Preti V, et al. Chemotherapy against cancer during pregnancy: A systematic review on neonatal outcomes. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(38): e4899, doi: [10.1097/MD.0000000000004899](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004899), indexed in Pubmed: [27661036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27661036/).
13. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.* 2004; 5(5): 283–291, doi: [10.1016/S1470-2045\(04\)01466-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01466-4), indexed in Pubmed: [15120665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15120665/).
14. Cardonick E, Usmani A, Ghaffar S. Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry. *Am J Clin Oncol.* 2010; 33(3): 221–228, doi: [10.1097/COC.0b013e3181a44ca9](https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3181a44ca9), indexed in Pubmed: [19745695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19745695/).
15. Volovat S, Ribeiro J, Konsoulova A, et al. Management of Advanced Breast Cancer in Young Women: What's New in Systemic Treatment. *Breast Cancer in Young Women.* 2020: 127–142, doi: [10.1007/978-3-030-24762-1_12](https://doi.org/10.1007/978-3-030-24762-1_12).
16. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol.* 2010; 28(4): 683–689, doi: [10.1200/JCO.2009.23.2801](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.2801), indexed in Pubmed: [19841323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19841323/).
17. Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol.* 2011; 12(2): 192–200, doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70084-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70084-X), indexed in Pubmed: [20619737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20619737/).
18. Schmeler KM, Frumovitz M, Ramirez PT. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? *Gynecol Oncol.* 2011; 120(3): 321–325, doi: [10.1016/j.ygyno.2010.12.352](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.12.352), indexed in Pubmed: [21320670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21320670/).
19. Ryzewska L, Tierney J, Vale CL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 12(1): CD007406, doi: [10.1002/14651858.CD007406.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007406.pub2), indexed in Pubmed: [20091632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20091632/).
20. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2013; 121(2 Pt 1): 337–343, doi: [10.1097/AOG.0b013e31827c5822](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31827c5822), indexed in Pubmed: [23344284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23344284/).
21. Barthelmes L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. *Breast.* 2004; 13(6): 446–451, doi: [10.1016/j.breast.2004.08.007](https://doi.org/10.1016/j.breast.2004.08.007), indexed in Pubmed: [15563850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15563850/).
22. Braems G, Denys H, De Wever O, et al. Use of tamoxifen before and during pregnancy. *Oncologist.* 2011; 16(11): 1547–1551, doi: [10.1634/theoncologist.2011-0121](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0121), indexed in Pubmed: [22020212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22020212/).
23. Hepner A, Negrini D, Hase EA, et al. Cancer During Pregnancy: The Oncologist Overview. *World J Oncol.* 2019; 10(1): 28–34, doi: [10.14740/wjon1177](https://doi.org/10.14740/wjon1177), indexed in Pubmed: [30834049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30834049/).
24. Poulet FM, Wolf JJ, Herzyk DJ, et al. An Evaluation of the Impact of PD-1 Pathway Blockade on Reproductive Safety of Therapeutic PD-1 Inhibitors. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2016; 107(2): 108–119, doi: [10.1002/bdrb.21176](https://doi.org/10.1002/bdrb.21176), indexed in Pubmed: [27062127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062127/).
25. Johnson DB, Sullivan RJ, Menzies AM. Immune checkpoint inhibitors in challenging populations. *Cancer.* 2017; 123(11): 1904–1911, doi: [10.1002/cncr.30642](https://doi.org/10.1002/cncr.30642), indexed in Pubmed: [28241095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28241095/).
26. D'Addio F, Riella LV, Mfarrej BG, et al. The link between the PDL1 costimulatory pathway and Th17 in fetomaternal tolerance. *J Immunol.* 2011; 187(9): 4530–4541, doi: [10.4049/jimmunol.1002031](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002031), indexed in Pubmed: [21949023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21949023/).
27. Robinson AA, Watson WJ, Leslie KK. Targeted treatment using monoclonal antibodies and tyrosine-kinase inhibitors in pregnancy. *Lancet Oncol.* 2007; 8(8): 738–743, doi: [10.1016/S1470-2045\(07\)70242-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70242-5), indexed in Pubmed: [17679084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17679084/).
28. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood.* 2011; 117(5): 1499–1506, doi: [10.1182/blood-2010-07-295444](https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-295444), indexed in Pubmed: [21098742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21098742/).
29. Hahn KME, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer.* 2006; 107(6): 1219–1226, doi: [10.1002/cncr.22081](https://doi.org/10.1002/cncr.22081), indexed in Pubmed: [16894524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16894524/).
30. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol.* 2012; 13(3): 256–264, doi: [10.1016/S1470-2045\(11\)70363-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70363-1), indexed in Pubmed: [22326925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22326925/).
31. Amant F, Vandenbroucke T, Verheeecke M, et al. International Network on Cancer, Infertility, and Pregnancy (INICIP). Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med.* 2015; 373(19): 1824–1834, doi: [10.1056/NEJMoa1508913](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508913), indexed in Pubmed: [26415085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26415085/).
32. Cardonick E, Bhat A, Gilmadyar D, et al. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Ann Oncol.* 2012; 23(12): 3016–3023, doi: [10.1093/annonc/mds170](https://doi.org/10.1093/annonc/mds170), indexed in Pubmed: [22875836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22875836/).
33. Cardonick EH, Gringlas MB, Hunter K, et al. Development of children born to mothers with cancer during pregnancy: comparing in utero chemotherapy-exposed children with nonexposed controls. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212(5): 658.e1–658.e8, doi: [10.1016/j.ajog.2014.11.032](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.11.032), indexed in Pubmed: [25434835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25434835/).
34. Stathopoulos IP, Liakou CG, Katsalira A, et al. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. *Hormones (Athens).* 2011; 10(4): 280–291, doi: [10.14310/horm.2002.1319](https://doi.org/10.14310/horm.2002.1319), indexed in Pubmed: [22281884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22281884/).
35. Patlas N, Golomb G, Yaffe P, et al. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology.* 1999; 60(2): 68–73, doi: [10.1002/\(SICI\)1096-9926\(199908\)60:2<68::AID-TERA10>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9926(199908)60:2<68::AID-TERA10>3.0.CO;2-H), indexed in Pubmed: [10440778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10440778/).
36. Okazaki A, Matsuzawa T, Takeda M, et al. Intravenous reproductive and developmental toxicity studies of cimadronate (YM175), a novel bisphosphonate, in rats and rabbits. *J Toxicol Sci.* 1995; 20 Suppl 1: 1–13, doi: [10.2131/jts.20.supplement1_1](https://doi.org/10.2131/jts.20.supplement1_1), indexed in Pubmed: [7490781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7490781/).
37. Cardonick E, Irfan F, Torres N. The Use of Neupogen (Filgrastim) or Neulasta (Pegfilgrastim) during Pregnancy When Chemotherapy Is Indicated for Maternal Cancer Treatment. *Journal of Cancer Therapy.* 2012; 03(02): 157–161, doi: [10.4236/jct.2012.32021](https://doi.org/10.4236/jct.2012.32021).
38. Sood AK, Sorosky JI, Mayr N, et al. Radiotherapeutic management of cervical carcinoma that complicates pregnancy. *Cancer.* 1997; 80(6): 1073–1078, doi: [10.1002/\(sici\)1097-0142\(19970915\)80:6<1073::aid-cncr9>3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19970915)80:6<1073::aid-cncr9>3.0.co;2-a), indexed in Pubmed: [9305707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9305707/).
39. Botha MH, Rajaram S, Karunaratne K. Cancer in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018; 143 Suppl 2: 137–142, doi: [10.1002/ijgo.12621](https://doi.org/10.1002/ijgo.12621), indexed in Pubmed: [30306590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30306590/).
40. Zhao XY, Huang HF, Lian LJ, et al. Ovarian cancer in pregnancy: a clinicopathologic analysis of 22 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2006; 16(1): 8–15, doi: [10.1111/j.1525-1438.2006.00422.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00422.x), indexed in Pubmed: [16445603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16445603/).
41. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Taxanes for ovarian cancer during pregnancy: a systematic review. *Oncology.* 2012; 83(4): 234–238, doi: [10.1159/000341351](https://doi.org/10.1159/000341351), indexed in Pubmed: [22907101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22907101/).
42. Motegi M, Takakura S, Takano H, et al. Adjuvant chemotherapy in a pregnant woman with endodermal sinus tumor of the ovary. *Obstet Gynecol.* 2007; 109(2 Pt2): 537–540, doi: [10.1097/O1.AOG.0000245450.62758.47](https://doi.org/10.1097/O1.AOG.0000245450.62758.47), indexed in Pubmed: [17267887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17267887/).
43. Alexander A, Harris RM, Grossman D, et al. Vulvar melanoma: diffuse melanosis and metastasis to the placenta. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50(2): 293–298, doi: [10.1016/j.jaad.2003.07.009](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2003.07.009), indexed in Pubmed: [14726891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14726891/).
44. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol.* 2013; 31(20): 2532–2539, doi: [10.1200/JCO.2012.45.6335](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.6335), indexed in Pubmed: [23610117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23610117/).

Agnieszka Bobola^{1, 2} , Anita Gorzelak-Magiera¹, Katarzyna Steinhof-Radwańska³ ,
Andrzej Lorek^{2, 4} , Michał Kliber^{1, 2} , Iwona Gisterek^{2, 5} 

¹Oddział Onkologii Klinicznej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Katowicach

²Katedra Onkologii i Radioterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³Katedra Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁴Oddział Chirurgii Onkologicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁵Oddział Radioterapii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Katowicach

Genetycznie obciążony transseksualny mężczyzna w trakcie korekty płci z dwoma pierwotnymi nowotworami — opis przypadku

Genetically burdened transgender man during gender reassignment process with two primary neoplasms: a case report

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Bobola A, Gorzelak-Magiera A, Steinhof-Radwańska K, et al. Genetically burdened transgender man during gender reassignment process with two primary neoplasms: a case report. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2021.0009.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Agnieszka Bobola
Oddział Onkologii Klinicznej
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
ul. Ceglana 35, 40-514 Katowice
e-mail: abobola@sum.edu.pl

STRESZCZENIE

Definicja transpłciowości polega na braku zgodności między płcią biologiczną — przypisaną podczas urodzenia — i doświadczaną tożsamością seksualną. Płeć biologiczna dla osoby transpłciowej jest postrzegana jako obca i nieakceptowalna. Hormonoterapia w trakcie tranzykcji płci stanowi leczenie wielodyscyplinarne, a celem jest rozwinięcie i utrzymanie charakterystycznych cech fizycznych pożądanej płci. Wpływ egzogennej hormonów na patogenezę i rozwój nowotworów w populacji osób transpłciowych jest przedmiotem ciągłych badań i obserwacji. Niepełne dane statystyczne i epidemiologiczne utrudniają wnioskowanie na temat ryzyka chorób nowotworowych u wymienionych osób. W publikacji przedstawiono opis przypadku transpłciowego mężczyzny typu K/M (kobieta/mężczyzna) w trakcie tranzykcji płci z dwoma pierwotnymi nowotworami (rak trzonu macicy i rak okrężnicy), u którego wynik badania DNA metodą sekwencjonowania nowej generacji (NGS) ujawnił zespół Lyncha i chorobę von Recklinhausena.

Słowa kluczowe: transpłciowość, transpłciowy mężczyzna, hormonoterapia tranzykcji płci, zespół Lyncha, choroba von Recklinghausena, rak jelita grubego, rak trzonu macicy

ABSTRACT

Transgender is defined as an incongruence between the assigned at birth sex and an experienced gender identity. The biological sex is neither familiar nor acceptable to transgender people. Gender-affirming hormone treatment (GHT) is a multidisciplinary approach aiming to develop and maintain physical characteristics of the desirable sex. The influence of exogenous hormones on the cancer pathogenesis and development is a subject of ceaseless studies and observations. However incomplete statistical and epidemiological data hamper deducing about the risk of cancer among these people. The article describes a case of a transgender female-to-male (FtM) patient during gender transition with two primary neoplasms (endometrial cancer and colon cancer) as well as Lynch syndrome and von Recklinghausen's disease confirmed by next-generation sequencing (NGS).

Key words: transgender, transgender man, cross-sex hormone therapy, Lynch syndrome, von Recklinghausen disease, colon cancer, endometrial cancer

Wprowadzenie

Liczba osób transseksualnych zwiększa się. Mogą wśród nich występować nowotwory. Konieczne jest właściwe podejście do problemu chorób nowotworowych u osób transseksualnych. Przedstawiono przypadek transpłciowego mężczyzny w trakcie tranzykcji płci z dwoma pierwotnymi nowotworami (rak trzonu macicy i rak okrężnicy), u którego wynik badania DNA (*deoxyribonucleic acid*) metodą sekwencjonowania nowej generacji NGS (*next-generation sequencing*) ujawnił zespół Lyncha i chorobę von Recklinhausena.

Opis przypadku

Trzydziestojednoletni transseksualny chory typu K/M, w trakcie I etapu tranzykcji płci (hormonoterapia) zgłosił się w październiku 2018 roku do Kliniki Onkologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Katowicach po radykalnym leczeniu chirurgicznym z powodu raka trzonu macicy w celu wdrożenia leczenia adiuwantowego. Zgodnie z obowiązującymi kryteriami płci oraz identyfikacją płciową pacjenta, mimo braku sądowego ustalenia płci i niebinarnego fenotypu, zwracano się do chorego w formie męskiej.

W dzieciństwie u chorego została rozpoznana nerwiakowłókniakowość typu 1 na podstawie objawów klinicznych (choroba von Recklinghausena, NF1). Choroba, uwarunkowana genetycznie, jest spowodowana mutacją w genie supresorowym NF-1 i dziedziczy się ją w sposób autosomalny dominujący. W badaniu przedmiotowym manifestowała się zaburzeniami narządu wzroku (guzki Lischa tęczówki, zaburzenia nerwów wzrokowych), układu kostno-szkieletowego (skrzywienie kręgosłupa, niski wzrost) i nerwowego (liczne nerwiakowłókniaki) oraz skóry (plamy *cafe-au-lait*, piegi okolicy pachwinowej i pachowej) oraz dodatkowo charakterystycznym obrazem mózgowia w badaniu magnetycznego rezonansu (FASI, *focal areas of signal intensity*). Chory pozostawał pod stałą opieką okulisty i neurologa. Z zawodu był technikiem masażystą. Obciążony wywiad rodzinny wskazywał na chorobę NF-1 u ojca oraz na synchronicznego raka piersi i jajnika u babki (ze strony matki), która zmarła w 50. roku życia.

W wieku 20 lat chory rozpoczął procedury administracyjno-medyczne związane z kwalifikacją do korekty płci typu K/M. Po pozytywnym zaopiniowaniu przez psychologa, psychiatrę i seksuologa oraz po konsultacjach endokrynologicznych, okulistycznych i badaniu kariotypu chory rozpoczął w 2010 roku I etap tranzykcji płci w postaci hormonoterapii testosteronem. Do 2015 roku pobierał preparaty testosteronu doustnie i następnie w formie iniekcji domięśniowych. W maju 2017 roku lekarz prowadzący rozpoznał u chorego niedokrwistość mikrocytarną w stopniu nasilenia 1 (stężenie hemo-

globiny 10,7 g/dl, średnia objętość erytrocytów 65 fl). Z powodu trudności finansowych chory nieregularnie przyjmował preparaty testosteronu, co skutkowało nieregularnymi krwawieniami miesięcznymi. Lekarz prowadzący uznał to za przyczynę niedokrwistości i kontynuował proces tranzykcji płci.

W październiku 2017 roku chory został przyjęty na oddział chirurgii plastycznej w celu wykonania II etapu korekty płci (mastektomia). Ostatecznie zabiegu nie przeprowadzono z powodu infekcji górnych dróg oddechowych, anemii i zaburzeń krzepnięcia. Chory nie ustalił ponownego terminu zabiegu.

Następnie, kiedy utrzymano reżim hormonoterapii, krwawienia miesięczne ustały, ale niedokrwistość mikrocytarna pogłębiała się stopniowo i chory został skierowany do diagnostyki. W marcu 2018 roku na oddziale chorób wewnętrznych wykonano kolonoskopię, która ujawniła obecność mnogich polipów jelita grubego. Pobrane liczne wycinki z całego jelita grubego w badaniu patomorfologicznym wskazywały zmiany łagodne. W badaniu endoskopowym górnego odcinka przewodu pokarmowego nie stwierdzono odchyłań od stanu prawidłowego. Z rozpoznaniem polipowości gruczolakowatej jelita grubego chory został skierowany do konsultacji chirurgicznej w ośrodku referencyjnym. W sierpniu 2018 roku z powodu krwotoku z dróg rodnych był hospitalizowany na oddziale ginekologii, gdzie wykonano diagnostyczną abrazję jamy macicy i kanału szyjki. W oczekiwaniu na wynik badania patomorfologicznego chory został planowo przyjęty we wrześniu 2018 roku na oddział chirurgii w celu wykonania dodatkowych badań i kwalifikacji do proktokolektomii odtwórczej. W wykonanym badaniu tomografii komputerowej jamy brzusznej, oprócz stwierdzonych poprzednio mnogich polipów jelita grubego, opisano macicę o nierównych obrysach z pogrubiałym endometrium patologicznie wzmacniającym się po kontraście o grubości do 23 mm. Ze względu na otrzymany wynik badania wyskrobin jamy i szyjki macicy, który wykazał gruczolakoraka trzonu macicy, procedury chirurgiczne wstrzymano i chorego skierowano na leczenie onkologiczne. Stosowana od 2010 roku hormonoterapia testosteronem w procesie korekty płci została wstrzymana.

Chory został zakwalifikowany do leczenia radykalnego z powodu raka trzonu macicy. Przeprowadzono laparotomię (wrzesień 2018 roku), podczas której usunięto macicę z przydatkami obustronnie oraz wykonano obustronnie limfadenektomię miednicy mniejszej. W badaniu patomorfologicznym materiału pooperacyjnego stwierdzono obecność utkania raka gruczolowego endometrialnego z ogniskową martwicą (*adenocarcinoma endometriales G2 cum necrosi focali*), naciekanie nowotworowe mięśniówki o średnicy 5 × 3 cm i przerzut o średnicy 2,5 cm w prawym jajniku oraz węzły chłonne 21/0+ (zaawansowanie pT3aN0M0 = CS IIIA).

Po uwzględnieniu stopnia zaawansowania nowotworu chory został zakwalifikowany do leczenia uzupełniają-

cego w postaci sekwencyjnej chemioradioterapii. Od października 2018 do kwietnia 2019 roku przeprowadzono leczenie systemowe w standardowych dawkach bez powikłań (6 cykli — karboplatyna 400 mg/m² + paklitaksel 175 mg/m² co 21 dni), a następnie przeprowadzono teleradioterapię 3D-IMRT do dawki całkowitej 50,4 Gy w 28 frakcjach. Ze względu na niekorzystne warunki anatomiczne po stosowanej hormonoterapii przeprowadzenie brachyterapii nie było możliwe. W trakcie leczenia dodatkowo wykonano mammografię spektralną, która nie wykazała zmian patologicznych w gruczołach piersiowych.

Przed decyzją o wznowieniu przerwanej hormonoterapii testosteronem w procesie korekty płci zdecydowano o poszerzeniu diagnostyki o badania molekularne. Chory wykonał badanie DNA metodą NGS w komercyjnym programie badamygeny.pl. Wykryto mutację Leu1511Pro (c.4532T>C) w jednym allelu genu *NF1*, mutację Ile157Thr (c.470T>C) w jednym allelu genu *CHEK2*, mutację Arg211Ter (c.631C>T) w jednym allelu genu *PMS2*. Ujawniona mutacja genu *PMS2* — w kontekście wcześniej rozpoznanego raka trzonu macicy — potwierdzała rozpoznanie zespołu Lynch [dziedziczny, niezwiązany z polipowatością rak jelita grubego (HNPCC, *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*)]. Konsultujący genetyk kliniczny wskazał na wyjątkowo rzadką sytuację, w której jedna osoba posiada dwie patogenne zmiany o istotnym znaczeniu klinicznym.

Poradnictwem genetycznym została objęta również najbliższa rodzina chorego. U ojca potwierdzono mutację genu *NF1*, a u matki i młodszego brata ujawniono mutację genu *PMS2*. Oboje oczekują na badania diagnostyczne przewodu pokarmowego, do momentu publikacji artykułu u żadnego z nich nie rozpoznano choroby nowotworowej.

We wrześniu 2019 roku przeprowadzono próbę endoskopowego usunięcia polipów jelita grubego. Stwierdzono mnogie i nieuszypułowane polipy typu dywanowego LST-G (*laterally spreadnig type granular*) i LST-NG (*laterally spreadnig type non-granular*) w obrębie kątnicy, wstępnicy, zagięcia wątrobowego i proksymalnej części poprzecznicy. Dodatkowo w zstępnicy i esicy uwidoczono pojedyncze polipy siedzące do 2 mm, a w zagięciu esiczo-odbytniczym wykazano pojedynczy polip o wymiarze 20 mm, który usunięto. Pozostałe zmiany ze względu na rozległość nie kwalifikowały się do usunięcia endoskopowego. W badaniu histopatologicznym pobranych wycinków z kątnicy ujawniono raka gruczołowego G2.

Po przeprowadzeniu diagnostyki w celu oceny stopnia zaawansowania w listopadzie 2019 roku wykonano rozszerzoną prawostronną hemikolektomię z usunięciem sieci większej. Mimo udzielonych choremu wyczerpujących informacji dotyczących dużego ryzyka

wielogniskowości zmian nowotworowych w jelicie grubym pacjent nie wyraził zgody na zaproponowaną pankolektomię.

W pooperacyjnym raporcie histopatologicznym rozpoznano raka gruczołowego średnio zróżnicowanego G2 wrzodziejącego częściowo śluzowego (*adenocarcinoma mediocre differentiatum G2 exulceratum partim mucinosum*), guz dwuogniskowy w kątnicy i wstępnicy, węzły chłonne 17/0+. W sieci większej znaleziono dwa ogniska przerzutowe i jedno w krezce jelita krętego (zaawansowanie pT3mN0M1c).

Markery nowotworowe CEA i Ca19-9 pozostawały w granicach normy. Chory został zakwalifikowany do leczenia systemowego. Od stycznia do lipca 2020 roku stosowano chemioterapię. Ze względu na przedłużającą się neutropenię o nasileniu w stopniu 3. po pierwszym cyklu według schematu XELOX (oksalipłatyna 130 mg/m² dzień 1. + kapecytabina 1000 mg/m² 2 × dziennie — 1.–14. dzień), od drugiego cyklu zmieniono schemat chemioterapii na FOLFOX (oksalipłatyna 85 mg/m² dzień 1. + fluorouracyl 400 mg/m² bolus dzień 1. i 2. + fluorouracyl 600 mg/m² wlew 22-godzinny w dniu 1. i 2. — rytm co 14 dni) w osłonie krótkodziałającego czynnika wzrostu kolonii granulocytów. Leczenie było powikłane dwukrotnie krótkotrwałą neutropenią w stopniu 3., neuropatią i osłabieniem w stopniu 1. W trzecim i szóstym miesiącu chemioterapii wykonano kontrolne badania tomografii komputerowej, których wyniki nie ujawniły nawrotu miejscowego i rozsiewu choroby nowotworowej, a markery CEA i Ca19-9 pozostawały w normie.

Obecnie chory oczekuje na konsultację chirurgiczną w celu kwalifikacji do podskórnej mastektomii oraz ewentualnego usunięcia pozostałej części jelita grubego. Do chwili obecnej nie kontynnuje wcześniej przerwanej hormonoterapii testosteronem.

Omówienie

Osoby transseksualne w codziennym życiu spotykają się z brakiem zrozumienia społecznego, dyskryminacją, stygmatyzacją i licznymi uprzedzeniami (również w obszarze opieki zdrowotnej). Z tego powodu częściej niż osoby heteronormatywne unikają kontaktu z lekarzem. Przekłada się to — między innymi — na zaniechanie badań okresowych oraz programów skriningowych [1, 2]. W rejestrach nowotworów są oni niewidoczni (zarówno w Polsce, jak i na świecie) [1–3], ponieważ dane te nie gromadzą informacji o identyfikacji płciowej chorego oraz ewentualnej tranzycji płci. Brakuje danych o rodzajach i długości hormonoterapii oraz często informacji o stopniu zaawansowania choroby, stanie receptorów hormonalnych w przypadku nowotworów hormonowrażliwych. Z tych powodów niemożliwe jest realne oszacowanie

wanie częstotści występowania nowotworów w omawianej grupie oraz ryzyka chorób nowotworowych związanych z prowadzoną hormonoterapią [1, 2].

Chory, którego historię choroby autorzy niniejszej pracy analizują w rejestrach i statystykach nowotworowych, nadal widnieje jako kobieta i jest przykładem ułomności systemu w tym aspekcie. Zwiększająca się liczba osób transseksualnych poszukujących opieki onkologicznej skłania do rewizji obecnego, raczej obojętnego, podejścia lekarzy do problemów transseksualnych chorych [1–4].

Transpłciowość polega na braku zgodności między przypisaną podczas urodzenia płcią biologiczną i doświadczaną tożsamością seksualną. Płeć biologiczna dla osoby transpłciowej jest postrzegana jako obca i nieakceptowalna [5]. Osoby transseksualne otrzymują leczenie hormonalne w celu osiągnięcia zewnętrznych cech płciowych pożądanej płci. Wpływ egzogennych hormonów na patogenezę i rozwój nowotworów w omawianej populacji jest przedmiotem badań i obserwacji [3].

Ponadto, hormonoterapia w procesie tranzycji płci nie jest jedynym czynnikiem ryzyka chorób nowotworowych w tej grupie pacjentów. Styl życia (otyłość, nikotynizm, nadużywanie alkoholu), nosicielstwo szczególnych mutacji genów, choroby wirusowe przenoszone drogą płciową (np. wirus brodawczaka ludzkiego lub niedoboru immunologicznego) stanowią inne potencjalne czynniki ryzyka występowania nowotworów, a chirurgicznie wytworzone neoorgany mogą być również punktem wyjścia procesu nowotworowego [2].

Niewątpliwie wystąpienie dwóch pierwotnych nowotworów u opisanego chorego było przede wszystkim związane ze skumulowanym obciążeniem genetycznym, a nie zależało od stosowanej hormonoterapii. Ryzyko zachorowania na raka jelita grubego związanego z mutacją genu *PMS2* w zespole Lyncha wynosi do 21% u kobiet, a ryzyko raka endometrium dochodzi do 24% w stosunku do 2–3% w populacji ogólnej [6–8]. Mutacja w genie *NFI* niezależnie zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego oraz litych, przy czym szacuje się, iż życiowe ryzyko może wynosić nawet do 60% [9, 10]. Dotychczas brakuje dowodów, aby egzogenne podawanie testosteronu podczas tranzycji płci typu K/M zwiększało ryzyko raka endometrium. W badaniach materiału pooperacyjnego po usunięciu narządu płciowego raportowane są zmiany inwolucyjne trzonu macicy, analogiczne do zmian obserwowanych u pomenopauzalnych kobiet [11–13]. Hormonoterapia wstrzymuje krwawienia miesięczne po kilku miesiącach, a incydentalne przewlekłe plamienia z dróg rodnych wymagają zwiększenia dawki testosteronu [14]. Androgeny są fizjologicznym prekursorem estrogenów w procesie obwodowej aromatyzacji testosteronu, dlatego można byłoby się obawiać wzrostu stężenia estrogeny w surowicy i wtórnie indukcji nowotworów estrogenozależnych

u transpłciowych mężczyzn. Jednak hormonoterapia, która ma na celu utrzymanie stężeń testosteronu w granicach stężeń fizjologicznych cisplciowych mężczyzn (mężczyźni ze zgodnością płci przypisanej podczas narodzin i tożsamością płciową), nie powoduje wzrostu stężenia estrogeny w surowicy [15].

Onkolodzy powinni brać pod uwagę możliwość wystąpienia raka piersi u transseksualnych osób. Ryzyko raka u osób typu K/M po przeprowadzonej mastektomii jest niższe, a w przypadku niewykonania mastektomii — podobne jak w populacji cisplciowych kobiet [16]. Przed planową mastektomią sugeruje się wykonanie mammografii, szczególnie u osób z obciążonym wywiadem rodzinnym, a materiał pooperacyjny powinien zostać poddany badaniu patomorfologicznemu w celu wykluczenia raka [17]. Transpłciowe kobiety oraz transpłciowi mężczyźni, którzy nie przeszli mastektomii, powinni mieć wykonywaną mammografię co 2 lata od 50. roku życia, jeśli czas trwania hormonoterapii wynosi powyżej 5 lat [16]. Z kolei u transpłciowych mężczyzn po mastektomii decyzję o ewentualnych badaniach przesiewowych w kierunku raka piersi powinno się ustalać indywidualnie. W tej grupie rak piersi może się rozwinąć w tkance gruczołowej, którą zwykle pozostawia się w celu uzyskania dobrego efektu estetycznego. Przy obciążonym wywiadzie rodzinnym do rozważenia pozostaje wykonywanie badań ultrasonograficznych lub rezonansu magnetycznego pozostałego gruczołu piersiowego [16–18].

Wnioski

Wystąpienie dwóch pierwotnych nowotworów u przedstawionego transpłciowego chorego typu K/M było przede wszystkim związane z kumulacyjnym obciążeniem genetycznym, a nie z zastosowaną hormonoterapią. Niepełne dane o występowaniu, leczeniu, nawrotach chorób nowotworowych w populacji osób transpłciowych nie pozwalają na jednoznaczną ocenę bezpieczeństwa hormonoterapii. Transseksualny chory z chorobą nowotworową w ramach wielodyscyplinarnego leczenia onkologicznego wymaga zaangażowania seksuologa, endokrynologa i psychologa.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Pratt-Chapman M, Potter J. Cancer care considerations for sexual and gender minority patients. *Oncology Issues*. 2019; 34(6): 26–36, doi: [10.1080/10463356.2019.1667673](https://doi.org/10.1080/10463356.2019.1667673).

2. de Blok CJM, Dreijerink KMA, den Heijer M. Cancer Risk in Transgender People. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019; 48(2): 441–452, doi: [10.1016/j.ecl.2019.02.005](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.02.005), indexed in Pubmed: [31027551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31027551/).
3. Cathcart-Rake EJ, Lightner DJ, Quevedo FJ, et al. Cancer in transgender patients: one case in 385,820 is indicative of a paucity of data. *J Oncol Pract*. 2018; 14(4): 270–272, doi: [10.1200/JOP.2017.027714](https://doi.org/10.1200/JOP.2017.027714), indexed in Pubmed: [29257720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29257720/).
4. Coleman E, Bockting W, Botzer M, et al. Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender-Nonconforming People, Version 7. *International Journal of Transgenderism*. 2012; 13(4): 165–232, doi: [10.1080/15532739.2011.700873](https://doi.org/10.1080/15532739.2011.700873).
5. Robacha A. Transseksualizm. In: Lew-Starowicz M, Lew-Starowicz Z, Skrzypulec-Plinta W. ed. *Seksuologia*. PZWL, Warszawa 2018: 287–298.
6. Singh S, Resnick KE. Lynch Syndrome and Endometrial Cancer. *South Med J*. 2017; 110(4): 265–269, doi: [10.14423/SMJ.0000000000000633](https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000000633), indexed in Pubmed: [28376523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28376523/).
7. NCCN. Cancer risks in Lynch syndrome by gene. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf (27.12.2019).
8. Ten Broeke SW, van der Klift HM, Tops CMJ, et al. Cancer Risks for PMS2-Associated Lynch Syndrome. *J Clin Oncol*. 2018; 36(29): 2961–2968, doi: [10.1200/JCO.2018.78.4777](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.4777), indexed in Pubmed: [30161022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30161022/).
9. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, et al. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17004, doi: [10.1038/nrdp.2017.4](https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.4), indexed in Pubmed: [28230061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28230061/).
10. Uusitalo, E. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 1978–1986.
11. Perrone AM, Cerpolini S, Maria Salfi NC, et al. Effect of long-term testosterone administration on the endometrium of female-to-male (FtM) transsexuals. *J Sex Med*. 2009; 6(11): 3193–3200, doi: [10.1111/j.1743-6109.2009.01380.x](https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01380.x), indexed in Pubmed: [19570144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19570144/).
12. Mueller A, Kiesewetter F, Binder H, et al. Long-term administration of testosterone undecanoate every 3 months for testosterone supplementation in female-to-male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(9): 3470–3475, doi: [10.1210/jc.2007-0746](https://doi.org/10.1210/jc.2007-0746), indexed in Pubmed: [17579193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17579193/).
13. Slagter MH, Gooren LJG, Scorilas A, et al. Effects of long-term androgen administration on breast tissue of female-to-male transsexuals. *J Histochem Cytochem*. 2006; 54(8): 905–910, doi: [10.1369/jhc.6A6928.2006](https://doi.org/10.1369/jhc.6A6928.2006), indexed in Pubmed: [16618941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16618941/).
14. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(11): 3869–3903, doi: [10.1210/jc.2017-01658](https://doi.org/10.1210/jc.2017-01658), indexed in Pubmed: [28945902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28945902/).
15. Chan KJ, Jolly D, Liang JJ, et al. Estrogen levels do not rise with testosterone treatment for transgender men. *Endocr Pract*. 2018; 24(4): 329–333, doi: [10.4158/EP-2017-0203](https://doi.org/10.4158/EP-2017-0203), indexed in Pubmed: [29561193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29561193/).
16. de Blok CJM, Wiepjes CM, Nota NM, et al. Breast cancer risk in transgender people receiving hormone treatment: nationwide cohort study in the Netherlands. *BMJ*. 2019; 365: l1652, doi: [10.1136/bmj.l1652](https://doi.org/10.1136/bmj.l1652), indexed in Pubmed: [31088823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31088823/).
17. Fledderus AC, Gout HA, Ogilvie AC, et al. Breast malignancy in female-to-male transsexuals: systematic review, case report, and recommendations for screening. *Breast*. 2020; 53: 92–100, doi: [10.1016/j.breast.2020.06.008](https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.06.008), indexed in Pubmed: [32679529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32679529/).
18. Stone JP, Hartley RL, Temple-Oberle C. Breast cancer in transgender patients: A systematic review. Part 2: Female to Male. *Eur J Surg Oncol*. 2018; 44(10): 1463–1468, doi: [10.1016/j.ejso.2018.06.021](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.06.021), indexed in Pubmed: [30037639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30037639/).