

CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ



# Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ  
— EDUKACJA

e-ISBN 978-83-67091-74-9

2021, tom 7



REPRINT

Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego  
w nowotworach złośliwych

**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 Małecki, Mikołaj Przydacz,  
Piotr Tomczak, Paweł Wiechno, Jakub Żołnerek*

# 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<sup>1</sup>, Piotr Chłosta<sup>2</sup>, Robert Chrzan<sup>3</sup>, Anna Czech<sup>4</sup>, Katarzyna Gronostaj<sup>2</sup>,  
Kamil Konopka<sup>1</sup>, Maciej Krzakowski<sup>5</sup>, Jakub Kucharz<sup>6</sup>, Krzysztof Małecki<sup>7</sup>, Mikołaj Przydacz<sup>2</sup>,  
Piotr Tomczak<sup>8</sup>, Paweł Wiechno<sup>6</sup>, Jakub Żołnierek<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński — Collegium Medicum w Krakowie

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Urologii, Uniwersytet Jagielloński — Collegium Medicum w Krakowie

<sup>3</sup>Zakład Diagnostyki Obrazowej — Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

<sup>4</sup>Oddział Kliniczny Urologii i Urologii Onkologicznej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

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

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

<sup>7</sup>Zakład Radioterapii Dzieci i Dorosłych, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie

<sup>8</sup>Klinika 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

|                                                                        |            |
|------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>1. Wytyczne postępowania uwzględniające dowody naukowe .....</b>    | <b>202</b> |
| 1.1. Wprowadzenie .....                                                | 202        |
| 1.2. Zasady tworzenia wytycznych postępowania .....                    | 202        |
| 1.3. Poziomy jakości dowodów naukowych i kategorie rekomendacji .....  | 202        |
| <b>2. Epidemiologia .....</b>                                          | <b>203</b> |
| <b>3. Etiopatogeneza .....</b>                                         | <b>203</b> |
| <b>4. Patomorfologia .....</b>                                         | <b>204</b> |
| <b>5. Diagnostyka .....</b>                                            | <b>205</b> |
| 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        |
| <b>6. Ocena stopnia zaawansowania i czynniki prognostyczne .....</b>   | <b>207</b> |
| 6.1. Podtyp histologiczny .....                                        | 208        |
| 6.2. Markery molekularne .....                                         | 209        |
| 6.3. Czynniki kliniczne .....                                          | 209        |
| 6.4. Czynniki prognostyczne w uogólnionym raku nerkowokomórkowym ..... | 209        |
| <b>7. Leczenie .....</b>                                               | <b>209</b> |
| 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 określone 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 wiąże 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 guzowego.

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, naczyneków zarodkowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN), nowotworów rdzenia nadnerczy oraz naczyneków 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 brodawkowaty nerki                                                                                                        | <i>MET</i>                 | Rak brodawkowaty, typ 1                           |
| Zespół HLRCC ( <i>hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer</i> ; dziedziczny zespół mięśniakowatości i brodawkowatych raków nerki) | <i>FH</i>                  | Rak brodawkowaty, typ 2                           |
| Zespół Birta–Hogg–Dubé                                                                                                                    | <i>FLCN</i>                | Rak chromofobowy lub onkocytoza                   |
| Stwardnienie guzowate                                                                                                                     | <i>TSC1/2</i>              | Rak jasnokomórkowy, brodawkowaty lub chromofobowy |
| Zespół Cowden                                                                                                                             | <i>PTEN</i>                | Rak jasnokomórkowy, brodawkowaty lub chromofobowy |
| Zespół dziedzicznego guza chromochłonnego                                                                                                 | <i>SDH</i><br><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 brodawkowaty i rak jasnokomórkowy, z kanalika dystalnego — onkocytoza 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 brodawkowate 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 brodawkowaty nerki** — stanowi drugi pod względem częstości podtyp histologiczny RCC, występuje w 10% przypadków obustronnie. Mikroskopowo widoczne są brodawkowate 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 nieznanых powodów 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 brodawkowate lub gniazda. Nowotwory te charakteryzują się jednak znacznie mniejszą wrażliwością na leczenie w porównaniu z ccRCC.

**Guczołak kwasochłonny (onkocytoza)** — 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 onkocytozy 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 onkocytoza 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 krwimocz 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, uretroskopia, 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 miąższu nerek (chory z jedną nerką, choroba wieloogniskowa)
- 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, *angiomylipoma*) [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<br>złośliwości | Postępowanie                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I                  | <b>Prosta, łagodna torbiel z cienką — włosowatą ścianą</b><br>Brak widocznych zwapnień, przegród oraz elementów litych.<br>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                 | <b>Łagodna torbiel z cienkimi przegradami</b><br>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                                                                                                                                               |
| IIF<br>(follow up) | <b>Torbiel niespełniająca wszystkich cech kategorii II.</b><br><b>Zmiana dobrze ograniczona, z cechami wymagającymi dalszej obserwacji</b><br>Może zawierać liczniejsze cienkie — włosowate albo minimalnie pogrubiałe przegrody, z dyskretnym — dostrzegalnym, ale niemierzalnym — wzmocnieniem kontrastowym, grubsze lub guzkowe zwapnienia ścian albo przegród<br>Do tej kategorii należą również wewnątrznerkowe torbiele o wysokim cieniowaniu, o średnicy > 3 cm, bez wzmocnienia kontrastowego | 4,7–24%               | Konieczne poszerzenie diagnostyki<br>— Uzyskanie dostępu do wcześniejszych badań obrazowych w celu oceny dynamiki<br>— Rozważenie wykonania MR<br>— Następnie obserwacja co 3–6 miesięcy, a w przypadku potwierdzenia stabilnego obrazu — co rok |
| III                | <b>Zmiany o niejednoznacznym charakterze, które zwykle wymagają leczenia operacyjnego, jednak znaczna ich część okazuje się łagodna</b><br>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                 | <b>Zmiany zwykle złośliwe</b><br>Wszystkie cechy kategorii III oraz wykazujący wzmocnienie kontrastowe komponent miękotkankowy 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 jasnokomórkowy zwykle wykazuje podwyższenie sygnału, natomiast rak brodawkowy — obniżenie sygnału, co pozwala na wstępne ustalenie typu histologicznego już w badaniu obrazowym; ponadto rak brodawkowy 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 (skręplina/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 pseudoguz (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 ( $^{99m}\text{Tc}$ -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  $^{18}\text{F}$  (FDG), co wymusza stosowanie innych markerów — choline lub octanu (znakowanych  $^{11}\text{C}$  lub  $^{18}\text{F}$ ).

### 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 węłki, 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-

rzy 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 rozsiewu 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- $\alpha$ ) [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: $\geq 3$ 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: $\geq 3$ 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 anhydraza węglowa IX (CAIX), czynnik indukowany hipoksją alfa (HIF1 $\alpha$ , *hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$* ), 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, odchyleń 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- $\alpha$ ), 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, wieloośrodkowego 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 przeżywających 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 częściową 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  $\geq 7$  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 wiązały 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 otwartego 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 podejrzanych 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. Adrenaektomia

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-

renaektomia 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  $\geq 2$ , 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 adrenaektomii 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 obecności 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<br>[89] | Wilkinson<br>[90] | Libertino<br>[91] | Neves<br>[92] | Novick<br>[93] | Hinmann<br>[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 przedsionka przy użyciu cewnika Foleya, techniki manualnej palcami: „górażół”, 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 znikomoinwazyjne 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 okołoperacyjną [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 nerkową), 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/radiochirurgia 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

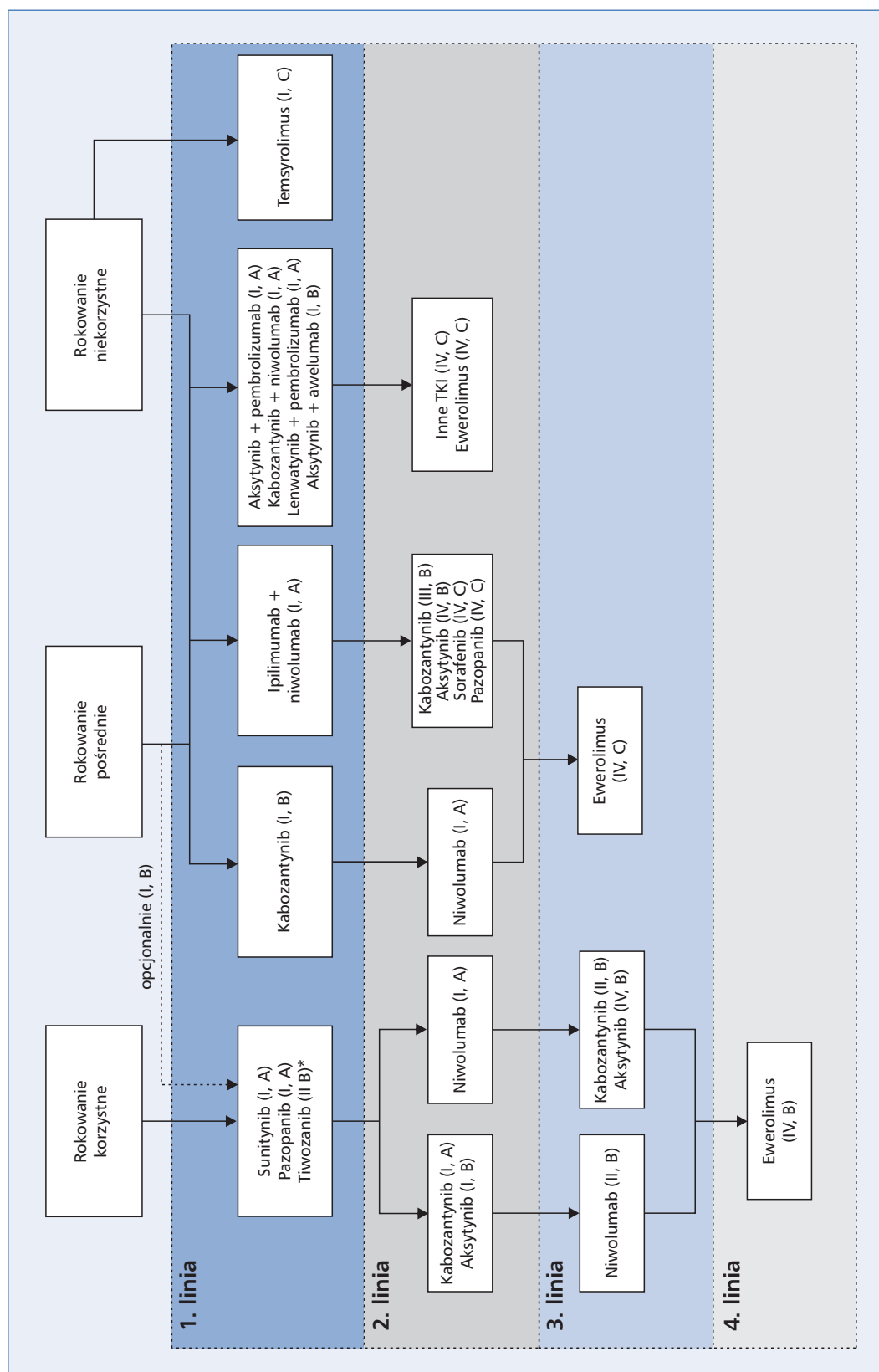
u chorych bez wcześniejszej nefrektomii). W przypadku pacjentów z chorobą oligometastatyczną lub licznymi, ale bezobjawowymi i potencjalnie wolno rosnącymi przerzutami, szczególnie jeżeli dotyczą pojedynczej lokalizacji, w pierwszej kolejności należy rozważyć odroczenie leczenia systemowego i pozostawienie chorego w aktywnym nadzorze (AN) lub skierowanie go na leczenie miejscowe (nefrektomia, metastazektomia, radioterapia stereotaktyczna 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. Cyto redukcyjna nefrektomia

Znaczenie cyto redukcyjnej 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- $\alpha$  znacząco 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 cyto redukcyjnym. 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 znaczącym 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].

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 gorzej (*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

215



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  $\geq 2$  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 niepoddawanymi 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, piersi, 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  $\leq 1$  czynnikiem ryzyka wg IMDC i  $\leq 2$  narządami zajętymi przerzutami można rozważyć aktywny nadzór i odroczenie leczenia systemowego (II, B).
- U chorych na RCC z synchronicznymi przerzutami z  $\leq 1$  czynnikiem ryzyka wg IMDC należy rozważyć cytoredukcyjną nefrektomię (I, B).
- U chorych na RCC z synchronicznymi przerzutami z  $\geq 2$  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 znamionnego 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 odmienne 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 odmienne 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- $\alpha$  — 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- $\alpha$ .

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

Monoterapia sunitynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego RCC została porównana z IFN- $\alpha$  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 IFN- $\alpha$  (21,8 miesiąca) pomimo zastosowania leczenia sunitynibem u chorych z progresją w grupie leczonej pierwotnie IFN- $\alpha$ . Mediana PFS wyniosła 11 miesięcy dla sunitynibu w porównaniu z 5 miesiącami dla IFN- $\alpha$ , co także było istotne statystycznie. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 47% dla sunitynibu i 12% dla IFN- $\alpha$ . Wszystkie obserwowane różnice były istotne statystycznie [116]. Wyniki tego badania ostatecznie spowodowały, że monoterapia IFN- $\alpha$  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 statystycznie 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- $\alpha$  w pierwszej linii leczenia. Choć mediana PFS w pierwszej linii była statystycznie lepsza dla tiwozanibu niż dla sorafenibu (12,7 miesiąca wobec 9,1 miesiąca), nie zaobserwowano statystycznie 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 tiwosanibu odnoszą chorzy z rozpoznaniem ccRCC należący do grupy korzystnego rokowania według MSKCC poddani wcześniej resekcji guza pierwotnego [120]. Tiwosanib jest zarejestrowany w leczeniu pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego RCC.

W badaniu III fazy porównującym aksytynib z so-rafenibem 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 wynosił, 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- $\alpha$  w monoterapii lub (iii) skojarzenie temsirolimusu z IFN- $\alpha$ . 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- $\alpha$  oraz temsirolimusu z IFN- $\alpha$  [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 antygenu 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, wynosił 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 znaminnym 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 aksytynibu 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 aksytynibem został zarejestrowany do leczenia pierwszej linii chorych na zaawansowanego ccRCC.

W kolejnym badaniu III fazy porównano w pierwszej linii leczenia efektywność aksytynibu 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 aksytynibem 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 aksytynibem, 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 aksytynibem 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 lenwatinibu 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 — lenwatinib + pembrolizumab, lenwatinib + ewerolimus, oraz sunitynib. Skojarzenie lenwatinibu z pembrolizumabem wiązało się ze 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 lenwatinib + pembrolizumab w porównaniu z sunitynibem o 34% (HR = 0,66; 95% CI 0,49–0,88). Skojarzenie lenwatinibu 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 ewerolimus z lenwatinibem 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 lenwatinibem [130].

### Rekomendacje

- U chorych po radykalnym chirurgicznym usunięciu raka nerkowokomórkowego nie zaleca się systemowego leczenia uzupełniającego (I, A).
- Leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu z interferonem- $\alpha$  nie poprawia czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z samym interferonem- $\alpha$  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).
- Aksytynib w monoterapii nie powinien być stosowany w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (I, A).
- Tiwosanib, 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 lenwatynibem (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- $\alpha$ ). Lekami charakteryzującymi się znamiennej 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). Chociaż 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 znamiennych 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 znamiennej 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 częstości 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 prospektywnych 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 kinazy tyrozynowej

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 ewerolimus.

#### 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 ewerolimus (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 ewerolimus po niepowodzeniu leczenia antyangiogenne, 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 ewerolimus 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 ewerolimus 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 przetrwałą powikłań wcześniejszego leczenia). Dopuszczalne jest zastosowanie ewerolimus, 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 temsyrolimus.

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.

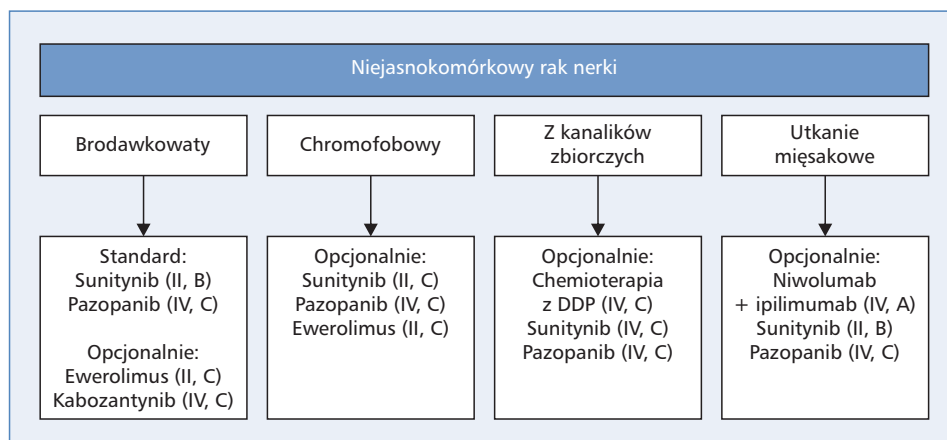
Algorytm leczenia systemowego pierwszej linii stworzony na podstawie wyżej omówionych badań i zgodny z zaleceniami ESMO przedstawia rycina 3.

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 rozpoznaniem stosuje się klasyczną chemioterapię (np. schemat cisplatyna z gemcytabiną, MVAC) [149–151]. Niestety, wyniki leczenia tych podtypów RCC pozostają niezadowalające, 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 znamienego 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 uzupełniającym 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 doświetlonej 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 |
|                                         | Fuhrman 3–4   | Każde                        |           |
| T2                                      | Każde         | Każde                        |           |
| T3                                      | Fuhrman 1     | 0                            |           |
|                                         |               | ≥ 1                          |           |
|                                         | Fuhrman > 1   | 0                            |           |
|                                         |               | ≥ 1                          | Wysokie   |
| Przerzuty (N1, N2 lub M1)               |               |                              |           |
| N1M0                                    | Każde         | Każde                        | Niskie    |
| N2M0/M1                                 | Fuhrman 1     | 0                            |           |
|                                         |               | ≥ 1                          | Pośrednie |
|                                         | Fuhrman 2     | 0                            | Niskie    |
|                                         |               | ≥ 1                          | Pośrednie |
|                                         | Fuhrman 3     | 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 łoża 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 dodatkimi 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 nerkowokomórkowego 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, indexed in Pubmed: 18854545.
2. Cherry 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 28647866.
5. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology*. 2005; 236(2): 441–450, doi: 10.1148/radiol.2362040218, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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.urol.2008.07.050, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 25681967.
27. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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.
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.
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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 28485814.
53. Sun M, Bianchi M, Trinh QD, et al. Comparison of partial vs radical nephrectomy with regard to older-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, indexed in Pubmed: 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/cncr.28141, indexed in Pubmed: 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.
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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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 ( $\geq 7$  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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 17574056.
68. Gong EM, Orvieto 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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.
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, indexed in Pubmed: 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.
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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 3944886.
90. Wilkinson 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 3594097.
93. Novick A, Strem 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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): 418–24; discussion 423, doi: 10.1016/j.juro.2007.03.104, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 27498080.
102. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytorreductive 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, indexed in Pubmed: 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 cytorreductive nephrectomy: a national cancer data base study. *J Clin Oncol.* 2016; 34(27): 3267–3275, doi: 10.1200/JCO.2016.66.7931, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 29860937.
105. Bex A, Mulders P, Jewett M, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytorreductive 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, indexed in Pubmed: 30543350.
106. Mejean A, Thezenas S, Chevreau C, et al. Cytorreductive nephrectomy (CN) in metastatic renal cancer (mRCC): Update on Carmenta 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.
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, indexed in Pubmed: 916044.
108. Marcus SG, Choyke PL, Reiter R, et al. Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytorreductive nephrectomy. *J Urol.* 1993; 150(2 Pt 1): 463–466, doi: 10.1016/s0022-5347(17)35514-3, indexed in Pubmed: 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.
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, indexed in Pubmed: 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.
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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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
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.
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
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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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
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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 30779531.
128. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. 696O\_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
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, indexed in Pubmed: 33657295.
130. Motzer RJ, 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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
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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 24556040.
145. Escudier B, Sharma P, McDermott DF, et al. 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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/JOP2017.020909, indexed in Pubmed: 28697319.
154. Juusela H, Malmö 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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.
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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 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, indexed in Pubmed: 16006866.



Niniejszy materiał został dostarczony przez MSD Polska Sp. z o.o. jako literatura fachowa dla środowiska medycznego.

Informacje o produktach leczniczych w nim zawarte nie zastępują Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL).

Należy zapoznać się z pełnymi ChPL produktów leczniczych diskutowanych w niniejszej publikacji  
przed podjęciem decyzji o zastosowaniu leków.

