

lek. Adam Lipski

ANALIZA RYZYKA WZNOWY RAKA NERKI U CHORYCH PODDANYCH ZABIEGOWI NERKOOSZCZĘDZAJĄCEMU W PORÓWNANIU DO RADYKALNEJ NEFREKTOMII

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: dr hab. n. med. Andrzej Antczak



Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2022

Pragnę serdecznie podziękować
Panu Docentowi Andrzejowi Antczakowi
za pomoc i życzliwość okazaną w trakcie
powstania tej pracy.

Dziękuję Panu Profesorowi Zbigniewowi Kwiasowi
za wsparcie i cenne uwagi.

Szczególne podziękowania składam
mojej żonie, Marcie,
za cierpliwość, pomoc oraz wsparcie.

Spis treści

1	Spis skrótów	7
2	Wstęp	9
2.1	Epidemiologia	9
2.2	Etiologia	11
2.3	Czynniki ryzyka	11
2.3.1	Wiek	11
2.3.2	Płeć	11
2.3.3	Rasa	11
2.3.4	Palenie tytoniu	12
2.3.5	Otyłość i cukrzyca	12
2.3.6	Nadciśnienie tętnicze	14
2.3.7	Dializoterapia w przebiegu schyłkowej niewydolności nerek	14
2.3.8	Leki	14
2.3.9	Narażenie zawodowe	15
2.3.10	Rodzinnie występujące formy raka nerkowokomórkowego	15
2.4	Objawy raka nerki	17
2.5	Diagnostyka	18
2.5.1	Ultrasonografia	18
2.5.2	Tomografia komputerowa	19
2.5.3	Rezonans magnetyczny	20
2.5.4	Biopsja przezskórna	20
2.5.5	Pozytronowa tomografia emisyjna	20
2.6	Klasyfikacja histologiczna guzów nerek	21
2.6.1	Rak jasnokomórkowy nerki	21

2.6.2	Rak brodawkowaty nerki	21
2.6.3	Rak chromofobowy nerki	22
2.6.4	Rak z kanalików zbiorczych Belliniego	22
2.6.5	Rak rdzeniasty nerki	22
2.6.6	Onkocytoma.....	23
2.6.7	Naczyniakomięśniakotłuszczak	23
2.7	Czynniki prognostyczne raka nerkowokomórkowego	24
2.7.1	Czynniki anatomiczne.....	24
2.7.2	Czynniki histologiczne	26
2.7.3	Czynniki kliniczne	27
2.7.4	Systemy prognostyczne do oceny ryzyka rozwoju wznowy raka nerkowokomórkowego	28
2.8	Leczenie	30
2.8.1	Leczenie operacyjne	30
2.8.2	Leczenie nieoperacyjne.....	32
3	Cele pracy	34
4	Materiały i metody	35
4.1	Grupa badana	35
4.2	Pozyskiwanie informacji.....	35
4.3	Ocena histopatologiczna	36
4.4	Oceniane parametry, analizowane informacje	36
4.4.1	Stężenie hemoglobiny	36
4.4.2	Stężenie kreatyniny	36
4.4.3	Wskaźnik masy ciała	37
4.4.4	Inne wskaźniki rokownicze	37
4.5	Powikłania okołozabiegowe.....	37
4.6	Analiza statystyczna.....	37

4.7	Komisja Bioetyczna	37
5	Wyniki	38
5.1	Charakterystyka grupy	38
5.1.1	Struktura płci.....	38
5.1.2	Struktura wieku.....	39
5.1.3	Objawy guza nerki	40
5.1.4	Narażenie zawodowe	40
5.1.5	Palenie tytoniu	41
5.1.6	Wskaźnik masy ciała	41
5.1.7	Choroby przewlekłe	42
5.1.8	Inne nowotwory	42
5.1.9	Wywiad rodzinny w kierunku nowotworów	43
5.1.10	Diagnostyka genetyczna	43
5.1.11	Zgony	43
5.1.12	Zbiorcza charakterystyka pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych.....	44
5.2	Charakterystyka guzów	45
5.2.1	Rozpoznane raka nerkowokomórkowego.....	45
5.2.2	Wielkość guza.....	45
5.2.3	Pozytywne marginesy chirurgiczne	46
5.2.4	Ocena pT.....	46
5.2.5	Ocena w klasyfikacji Fuhrmana	47
5.2.6	Histopatologiczne elementy prognostyczne	48
5.3	Wznowy	49
5.3.1	Rodzaj zabiegu.....	49
5.3.2	Cechy charakterystyczne badanej grupy.....	49
5.3.3	Charakterystyka guzów.....	54

5.3.4	Charakterystyka liczbowa pacjentów z poszczególnymi czynnikami ryzyka raka nerkowokomórkowego	59
5.4	Analiza czynników prognostycznych wznowy	60
5.4.1	Niedokrwistość	60
5.4.2	Stężenie CRP	61
5.4.3	Liczba płytek krwi	62
5.4.4	Wskaźnik neutrofile-limfocyty	63
5.4.5	Wskaźnik płytki krwi-limfocyty	64
5.4.6	Zestawienie czynników prognostycznych wystąpienia wznowy raka nerkowokomórkowego	66
5.5	Analiza przebiegu hospitalizacji	67
5.5.1	Długość hospitalizacji	67
5.5.2	Długość operacji	67
5.5.3	Ocena stężenia hemoglobiny	68
5.5.4	Ocena stężenia kreatyniny	69
5.5.5	Powikłania okołozabiegowe	70
6	Dyskusja	72
7	Wnioski	82
8	Streszczenie	83
9	Abstract	85
10	Spis wykresów	87
11	Spis tabel	89
12	Załącznik	90
13	Piśmiennictwo	91

1 Spis skrótów

- ACKD – nabyta wielotorbielowatość nerek (ang. acquired cystic kidney disease)
- AML – naczyniakomięśniakotłuszczak (łac. angiomyolipoma)
- AS – aktywny nadzór (ang. active surveillance)
- BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
- BP – ciśnienie krwi (ang. blood pressure)
- cc mRCC – postać przerzutowa raka jasnokomórkowego nerki (ang. clear cell metastatic renal cell carcinoma)
- ccRCC – rak jasnokomórkowy nerki (ang. clear cell renal cell carcinoma)
- CEUS – ultrasonografia ze wzmocnieniem kontrastowym (ang. contrast-enhanced ultrasonography)
- chRCC – rak chromofobowy nerki (ang. chromophobe renal cell carcinoma)
- CKD – przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease)
- CN – nefrektomia cytoredukcyjna (ang. cytoreductive nephrectomy)
- CRP – białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein)
- CSS – przeżycie specyficzne dla raka (ang. cancer-specific survival)
- CT – tomografia komputerowa (ang. computed tomography)
- DFS - przeżycie wolne od nowotworu (ang. disease-free survival)
- DM – cukrzyca (łac. diabetes mellitus)
- EAU – Europejskie Towarzystwo Urologiczne (ang. European Association of Urology)
- eGFR – szacowane przesączanie kłębuszkowe (ang. estimated glomerular filtration rate)
- FRA – ablacja falami radiowymi (ang. radiofrequency ablation)
- HA – nadciśnienie tętnicze (łac. hypertonia arterialis)
- Hb – hemoglobina
- HIF – czynnik indukowany niedotlenieniem (ang. hypoxia-inducible factor)
- HIFU – zogniskowana wiązka ultradźwięków (ang. high intensity focused ultrasound)
- Il-6 – interleukina 6
- ISUP – Międzynarodowe Stowarzyszenie Uropatologii (ang. International Society of Urological Pathology)
- j.H. – jednostki Hounsfielda
- mRCC – postać przerzutowa raka nerkowokomórkowego (ang. metastatic renal cell carcinoma)
- MRI – rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging)

MVI - inwazja naczyń (ang. microvascular invasion)
 NLR – wskaźnik neutrofile - limfocyty (ang. neutrophil-lymphocyte ratio)
 NR – nefrektomia radykalna
 NSM – ujemny margines chirurgiczny (ang. negative surgical margin)
 NSS – operacja nerkooszczędzająca (ang. nephron sparing surgery)
 OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival)
 OUN – ośrodkowy układ nerwowy
 PDGF – płytkopochodny czynnik wzrostu (ang. platelet-derived growth factor)
 PET – pozytronowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography)
 PLR – wskaźnik płytki krwi - limfocyty (ang. platelet-lymphocyte ratio)
 PN – nefrektomia częściowa (ang. partial nephrectomy)
 pRCC – rak brodawkowaty nerki (ang. papillary renal cell carcinoma)
 PSM – dodatni margines chirurgiczny (ang. positive surgical margin)
 r.ż. – rok życia
 RCC – rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma)
 RFS – przeżycie wolne od wznowy (ang. recurrence-free survival)
 SARS-CoV-2 – koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego 2
 (ang. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)
 SMW – szerokość marginesu chirurgicznego (ang. surgical margin width)
 SRM – mała zmiana nerkowa (ang. small renal mass)
 TNF α – czynnik martwicy guza (ang. tumour necrosis factor)
 TNM – wielkość guza, zajęcie węzłów chłonnych, obecność przerzutów
 (ang. tumour, node, metastasis)
 TSC – stwardnienie guzowate (łac. tuberous sclerosis complex)
 USG – ultrasonografia
 VEGF – śródnabłonkowy czynnik wzrostu (ang. vascular endothelial growth factor)
 VHL – von Hippel-Lindau
 WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

2 Wstęp

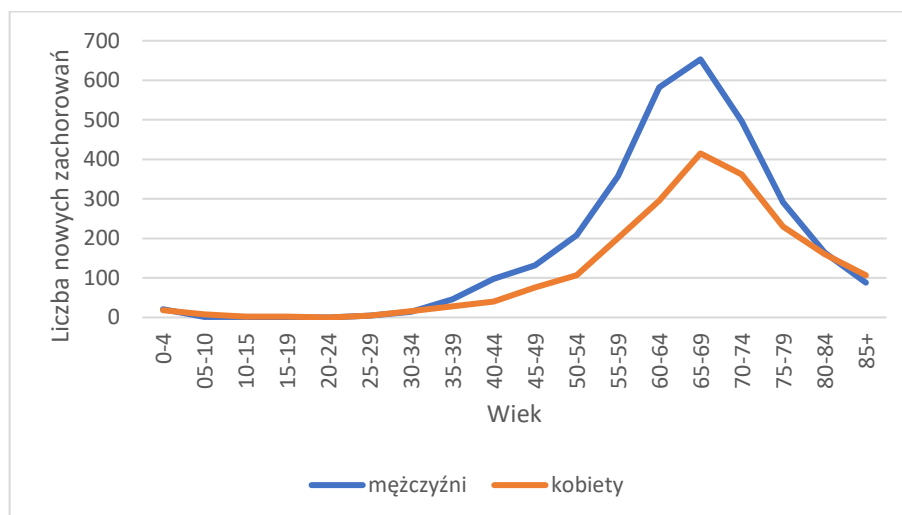
Rak nerki jest trzecim najczęściej występującym, po raku stercza i pęcherza moczowego, nowotworem złośliwym układu moczowego¹. Częstość jego występowania szacuje się na około 3% wszystkich rozpoznawanych raków w populacji ogólnej.

Określenie rak nerkowokomórkowy (renal cell carcinoma, RCC) obejmuje wiele nowotworów, wśród których najczęstszymi są: rak jasnokomórkowy (clear cell renal cell carcinoma, ccRCC), rak brodawkowaty (papillary renal cell carcinoma, pRCC), rak chromofobowy (chromophobe renal cell carcinoma, chRCC)². Historycznie opisywana charakterystyczna triada objawów guza nerki, obejmująca krwimocz, ból w okolicy lędźwiowej oraz wyczuwalny guz, występuje w zaawansowanym stadium nowotworu i jest stwierdzana jedynie u 9% pacjentów³. RCC wykrywany jest najczęściej przypadkowo. Żadne objawy prodromalne nie występują aż w 55% przypadków⁴. W ostatnich latach znacząco wzrosła wykrywalność bezobjawowych RCC, co można wiązać z rozpowszechnieniem badań obrazowych jamy brzusznej. Wczesna diagnoza RCC pozwala na zastosowanie efektywnej terapii, znacząco zwiększającej prawdopodobieństwo wyleczenia. W zlokalizowanej postaci RCC, w przypadku małych guzów złotym standardem postępowania jest leczenie nerkooszczędzające (nephron sparing surgery, NSS), a nefrektomia radykalna (NR) wykorzystywana jest w leczeniu dużych guzów, lub w przypadku braku technicznych możliwości wykonania zabiegu NSS. Ze względu na ograniczoną efektywność metod leczniczych, takich jak chemioterapia, radioterapia oraz immunoterapia, stanowią one leczenie uzupełniające lub paliatywne⁵.

2.1 Epidemiologia

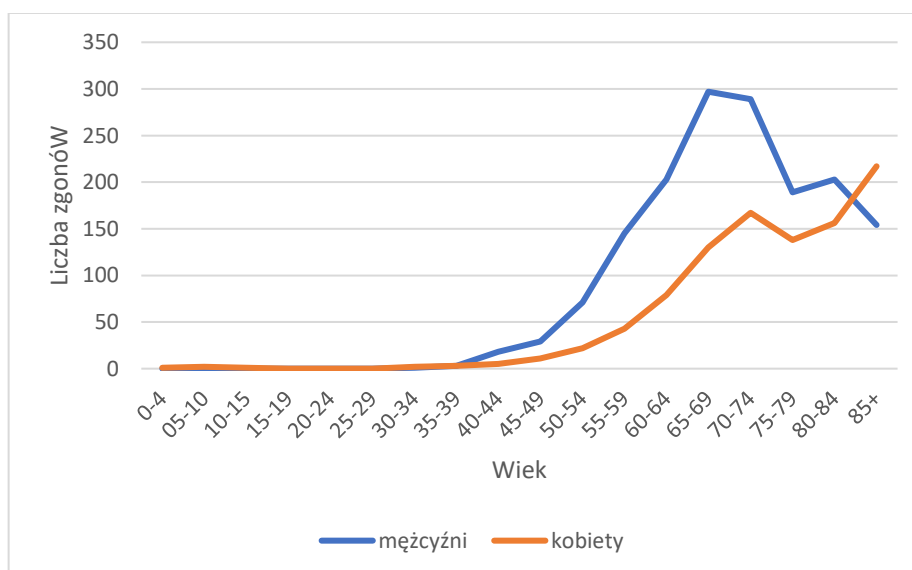
RCC stanowi około 3% wszystkich nowotworów złośliwych z najczęstszym współczynnikiem występowania w państwach zachodnich⁶. Najrzadziej rozpoznawany jest w Indiach, Japonii, Afryce i w Chinach. W Europie ogólna śmiertelność z powodu RCC rosła do 1990r., po czym nastąpiła stabilizacja wskaźników śmiertelności lub następował jej spadek. Od około 20 lat obserwuje się wzrost częstości RCC o około 2%/rok. W 2020r. na świecie rozpoznano 431 288 nowych przypadków RCC i odnotowano 179 368 zgonów związanych z tym nowotworem⁷. Szczyt zachorowania przypada na 7. dekadę życia⁸.

W Polsce w 2018r. rozpoznanie RCC postawiono u 3157 mężczyzn i 2072 kobiet, co stanowiło odpowiednio 3,8% i 2,5% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe. W Wielkopolsce w 2018r. zachorowało 331 mężczyzn (10,48% zachorowań mężczyzn w całym kraju) i 226 kobiet (10,91% zachorowań kobiet w całym kraju)⁹. Szczyt zachorowalności u mężczyzn występował pomiędzy 60 a 70 rokiem życia (r.ż.), a u kobiet pomiędzy 65 a 75r.ż.



Wykres 1 Struktura wieku zachorowań na RCC w Polsce w 2018r.

W 2018r. zgony z powodu RCC wynosiły u mężczyzn 1602 i 977 u kobiet, co stanowiło odpowiednio 2,9% i 2,1% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych. W Wielkopolsce w 2018 r. zmarło z tego powodu 132 mężczyzn (8,24% zgonów mężczyzn w kraju) i 97 kobiet (9,93% zgonów kobiet w kraju)⁹.



Wykres 2 Liczba zgonów w Polsce w 2018r. wg wieku.

2.2 Etiologia

RCC wywodzi się z elementów strukturalnych nefronu. ccRCC i pRCC stanowią większość RCC. Ich cechy ultrastrukturalne to mikrokosmki powierzchniowe i złożone połączenia wewnątrzkomórkowe, które są typowe dla prawidłowych komórek kanalikula proksymalnego. Potwierdza to pochodzenie tych nowotworów z proksymalnej części nefronu¹⁰. Dwa podtypy o wysokiej złośliwości, rak przewodu zbiorczego i rak rdzeniasty, wywodzą się z części dystalnej¹¹.

2.3 Czynniki ryzyka

Czynniki o najlepiej udowodnionym wpływie na wzrost ryzyka rozwoju RCC to wiek, płeć męska, palenie papierosów, otyłość i nadciśnienie tętnicze (hypertonia arterialis, HA)¹². Wśród składowych promujących wystąpienie RCC wymienia się także cukrzycę (diabetes mellitus, DM), narażenie zawodowe na substancje onkogenne, stosowanie niektórych leków¹³, dietę bogatą w czerwone mięsa¹⁴, dodatni wywiad rodzinny, przewlekłą dializoterapię.

Umiarkowane spożycie alkoholu wydaje się mieć działanie ochronne, z nie do końca jeszcze znanych powodów. Również aktywność fizyczna zdaje się wpływać, choć w niewielkim stopniu, na redukcję ryzyka^{15,16}. Poniżej pokrótce scharakteryzowano wybrane czynniki ryzyka RCC.

2.3.1 Wiek

Częstość występowania RCC rośnie wraz z wiekiem osiągając szczyt występowania w 7. dekadzie życia⁸. RCC u dzieci występuje rzadko. Odpowiada u nich za 2,3-6,6% wszystkich guzów nerki¹⁷.

2.3.2 Płeć

RCC jest około 1,5-krotnie częściej rozpoznawalny wśród mężczyzn niż u kobiet. Wraz z wiekiem częstość rozpoznawanych nowotworów wśród mężczyzn zwiększa się bardziej niż wśród kobiet¹⁵.

2.3.3 Rasa

Występowanie RCC wydaje się znacznie rzadsze wśród osób pochodzenia azjatyckiego, niezależnie od miejsca zamieszkania, niż wśród przedstawicieli rasy

kaukaskiej¹⁸. Najniższy współczynnik występowania RCC opisywany jest w krajach afrykańskich. Dysproporcje rasowe w występowaniu RCC mogą wynikać z uwarunkowań genetycznych, występowania czynników ryzyka związanych ze stylem życia i warunkami środowiskowymi, częstością wykonywania badań obrazowych wynikającą z dostępu do opieki zdrowotnej. Rozróżnienie wpływu poszczególnych czynników jest prawie niemożliwe.

2.3.4 Palenie tytoniu

Ryzyko wystąpienia RCC u palaczy wzrasta o około 50% dla mężczyzn i około 20% dla kobiet względem populacji ogólnej¹⁹. Sugeruje się, że przyczyną rozwoju RCC może być hipoksemia spowodowana selektywnym wiązaniem się hemoglobiny (Hb) z tlenkiem węgla, a także inne choroby zależne od palenia papierosów wpływające na niedostateczne zaopatrzenie tkanek w tlen np. przewlekła obturacyjna choroba płuc²⁰. Istnieją doniesienia mówiące o tym, że pacjenci z RCC prezentowali wyższy poziom uszkodzenia DNA w limfocytach krwi obwodowej, spowodowanych N-nitrozaminami specyficznymi dla tytoniu, w porównaniu do grupy kontrolnej²¹. W krajach rozwiniętych sukcesywnie zmniejsza się liczba osób palących, natomiast w krajach rozwijających się odsetek palaczy rośnie, względnie utrzymuje się na stałym poziomie. Może to mieć odzwierciedlenie w epidemiologii RCC. Zaprzestanie palenia przez minimum 10 lat redukuje ryzyko o około 20%, a zaprzestanie palenia przed 20 i więcej laty zmniejsza ryzyko do populacyjnego²².

2.3.5 Otyłość i cukrzyca

Otyłość jest uznanym czynnikiem ryzyka wielu nowotworów złośliwych, w tym RCC. Oceniono, że na każde 5kg/m² powyżej normy wskaźnika masy ciała (body mass index, BMI) ryzyko wystąpienia RCC wzrasta o 24% dla mężczyzn i 34% dla kobiet²³. Szczególne znaczenie patogenetyczne ma otyłość brzuszna i występująca w przebiegu tego schorzenia nadmiarowa tkanka tłuszczowa trzewna. Adipocyty wisceralne są bardziej aktywne metabolicznie niż komórki tłuszczowe w tkance podskórnej. Cechują się dużą aktywnością lipolityczną i dostarczają do krążenia znaczną ilość wolnych kwasów tłuszczowych. Tkanka tłuszczowa jest aktywna endokrynnie. Uwalnianie są przez nią substancje, takie jak leptyna, adiponektyna, rezystyna czy czynnik martwicy nowotworów α (tumor necrosis factor α , TNF α)²⁴. Tkanka tłuszczowa ma wpływ

na bilans energetyczny oraz metabolizm lipidów. Leptyna, hormon sytości, jest wydzielana głównie przez tkankę tłuszczową białą. Bierze udział także w regulacji angiogenezy, hematopoezy i systemu neuroendokrynnego. Malendowicz W. oceniał zależność stężeń leptyny we krwi u pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu elektroresekcji przezcewkowej gruczołka prostaty, prostatektomii radykalnej, lub leczenia hormonalnego raka gruczołu krokowego. Sugeruje on, że jej stężenia są niższe w wyższych stadiach zaawansowania nowotworu²⁵.

Wzmoczone wydzielanie wolnych kwasów tłuszczowych, rezystyny i TNF α , a także zmniejszone wydzielanie adipokiny, wpływają na wzrost inulinooporności i rozwój kompensacyjnej hiperinsulinemii. W badaniach *in vitro* udowodniono jej wpływ na promowanie proliferacji komórkowej i hamowanie apoptozy²⁶. Przewlekła hiperinsulinemia zwiększa ryzyko nowotworzenia. DM typu 2 cechuje się insulinoopornością i hiperinsulinemią występującą przez długi czas przed rozpoznaniem. Jest to związane ze zwiększonym ryzykiem onkologicznym, w tym rozwoju RCC²⁷.

Sugeruje się, że rodniki kwasów tłuszczowych, których istotnie więcej stwierdza się u osób otyłych, promują rozwój RCC. Założenie to ma odzwierciedlenie w badaniach *in vitro* na zwierzętach. Badając szczury i myszy Gago-Dominguez M. i wsp. wykazali, że perkosydacja lipidów nasilała nowotworzenie w nerkach, podczas gdy hamowanie tego procesu poprzez antyutleniacze spowalniało rozwój guza²⁸. Ponadto u osób otyłych obserwuje się istotnie podwyższone stężenie Il-6 (interleukina 6), silnego induktora odpowiedzi zapalnej, oraz nasilenie produkcji białka C-reaktywnego (C-reactive protein, CRP)²⁹. W badaniach Iimura Y. i wsp. dowodzono, że podwyższone stężenie CRP u pacjentów z RCC wiąże się z wyższym stopniem zaawansowania histopatologicznego, zajęciem węzłów chłonnych, występowaniem przerzutów odległych, wyższym stopniem złośliwości, zwiększonym rozmiarem guza oraz jego martwicy³⁰.

Przewlekła hipoksja, wynikająca z obturacyjnego bezdechu sennego, również brana jest pod uwagę jako czynnik promujący nowotworzenie³¹. Otyłość jest powiązana ze znaczą liczbą schorzeń internistycznych takich, jak cukrzyca, choroby sercowo-naczyniowe, HA, co może wiązać się z częstszą diagnostyką obrazową, w czasie której można rozpoznać bezobjawowego guza nerki³².

2.3.6 Nadciśnienie tętnicze

Wpływ HA na rozwój guzów nerek jest obserwowany od dziesięcioleci. Niektóre typy RCC, ale także sposoby ich leczenia, mogą wywoływać jego trwały wzrost, co sprawia, że uzyskiwane dane są trudne w interpretacji³³. Badania kohortowe wykazały wzrastające ryzyko RCC wraz ze wzrostem wartości ciśnienia tętniczego (blood pressure, BP)³⁴. Hidayat K. i wsp. wykazali, że wzrost BP skurczowego o każde 10mmHg był związany ze wzrostem ryzyka RCC o 10%, a wzrost BP rozkurczowego o 10mmHg zwiększał je o 22%³⁵. Biologiczne mechanizmy leżące u podłoża związku pomiędzy HA, a RCC są niejasne. Przyjmuje się hipotezy mówiące o kluczowym wpływie przewlekłego niedotlenienia nerki i peroksydacji lipidów z tworzeniem reaktywnych form tlenu³¹. W pracy Toyokuni S. i wsp. udowodniano, że peroksydacja lipidów w proksymalnej cewce nefronu ma decydującą rolę w chemicznej indukcji nowotworzenia w nerce³⁶. Nieadekwatna naprawa uszkodzonego DNA prowadzi do powstawania mutacji w protoonkogenach oraz w genach supresorowych nowotworów. Stanowi to krytyczny punkt progresji do komórek neoplastycznych³¹.

2.3.7 Dializoterapia w przebiegu schyłkowej niewydolności nerek

Nowotwory złośliwe nerek częściej rozwijają się u chorych z niewydolnością nerek poddawanych przewlekłej hemodializie³⁷. Wynika to najprawdopodobniej z natury przewlekłej choroby nerek (chronic kidney disease, CKD) oraz z obecności nabytej wielotorbielowatości nerek (acquired cystic disease of kidney, ACKD). Wraz z trwaniem CKD wzrasta częstość występowania ACKD³⁸. RCC w torbielach u pacjentów cierpiących na ACKD są stosunkowo często obustronne i wieloogniskowe¹⁸.

2.3.8 Leki

Istnieją badania oceniające wpływ przyjmowania leków przeciwbólowych, pochodnych acetamionofenu, na wzrost częstości występowania RCC. Ich wyniki są jednak rozbieżne i nie dają jednoznacznej odpowiedzi^{39,40,41}. W metaanalizie Choueiri T. i wsp. opublikowanej w 2014r. prezentowano dane mówiące o tym, że acetaminofen i niesteroidowe leki przeciwzapalne inne niż kwas acetylosalicylowy, zwiększają ryzyko RCC⁴².

W dużym badaniu, obejmującym 500 000 weteranów armii USA, wykazano, że zastosowanie statyn obniża ryzyko wystąpienia RCC⁴³. W badaniach Horiguchi A.

i wsp. zaobserwowali inhibicję wzrostu komórek nowotworowych *in vitro* i zmniejszenie zmian przerzutowych w płucach zwierząt na skutek zastosowania statyn⁴⁴.

2.3.9 Narażenie zawodowe

Wykonywanie niektórych zawodów oraz narażenie na zanieczyszczenia przemysłowe jest związane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia RCC. Jednym ze znanych kancerogenów jest trichloroetylen, rozpuszczalnik stosowany w środkach odtłuszczających, utrwalczach do farb w sprayu. Został on powiązany z RCC, rakiem wątroby i chłoniakami⁴⁵. Opisano związek długotrwałej ekspozycji na trichloroetylen z występowaniem somatycznych mutacji w genie von Hippel Lindau (VHL) w RCC. Jednocześnie nie wykazywano obecności tych mutacji w grupie chorych bez narażenia na trichloroetylen⁴⁶. Wśród substancji o potencjale onkogenym dla rozwoju RCC wymienia się również azbest, benzen, ołów, siarczan miedzi, chrom, chlorek winylu, pestycydy, herbicydy i kadm¹³. Stwierdzono, że ryzyko rozwoju RCC wzrasta m.in. wśród drukarzy, mechaników, rolników, pracowników kolei oraz pracowników zakładów metalurgicznych⁴⁷.

2.3.10 Rodzinnie występujące formy raka nerkowokomórkowego

Uważa się, że większość przypadków RCC jest sporadyczna, a tylko 2-3% ma podłoże rodzinne⁴⁸. Opisano liczne zespoły genetyczne związane ze zwiększonym występowaniem RCC. Jeśli rozpoznanie RCC nastąpiło poniżej 47r.ż., to prawdopodobieństwo występowania u jego podłoża zespołu genetycznego wzrasta. Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej powinno się wówczas rozważyć konsultację genetyczną⁴⁹.

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane zespoły genetyczne promujące rozwój RCC.

Zespół rodzinny	Dziedziczenie	Gen	Typ genu	Białko	Guz nerki
Von Hippel-Lindau	AD	VHL	gen supresorowy	pVHL	ccRCC
Birt-Hogg-Dube	AD	FLCN	gen supresorowy	FLCN	Onkocytoma/ /chRCC/pRCC
HLRCC	AD	FH	gen supresorowy	FH	pRCC pRCC typ 2
Dziedziczny rak brodawkowaty nerki	AD	MET	protoonkogen	c-MET	pRCC
Zespół rodzinnych przyzwójaków	AD	SDHA, B, C, D	gen supresorowy	-	ccRCC, chRCC, pRCC, onkocytoma
fPTC/PRN	AD	fPTC	protoonkogen	-	pRCC
TSC	AD	TSC1, TSC2	gen supresorowy	(szlak mTOR, hamartyna, tyberyna)	Angiomyolipoma, ccRCC
zespół Lynch	AD	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	-	-	ccRCC
autosomalnie recesywny RCC	AR	-	-	-	Niespecyficzny, ccRCC
Choroba Cowdena	AD	PTEN	gen supresorowy	fosfataza	ccRCC
Zespół predyspo- zycji do nowo- tworu BAP1	-	BAP1	gen supresorowy	deubikwitynaza	ccRCC
Rodzinny nieobjawowy ccRCC	AD	-	-	-	ccRCC

Tabela 1 Dziedziczne zespoły związane z występowaniem RCC⁵⁰.

AD – autosomalny dominujący, AR – autosomalny recesywny, BAP1 – BRCA1 związane białko-1 (ubikwitynokarboksy-końcowa hydrolaza), ccRCC – rak jasnokomórkowy nerki, HLRCC – dziedziczna mięśniakowatość gładkokomórkowa i rak nerki, chRCC – rak chromofobowy nerki, FH – hydratata fumaranowa, FLCN – folikulina, fPTC/PRN – rodzinny rak brodawkowaty tarczycy i nerki, MET – MET gen, MLH1 – human mutL homolog 1, MSH – human mutL homolog, PMS2 – postmeiotic segregation increased 2, pRCC – brodawkowaty rak nerki, PTEN – phosphatase and tension homolog, pVHL – Von Hippel-Lindau białko, SDGA,B,C,D – podjednostki A,B,C,D dehydrogenazy bursztynianowej, TSC – zespół stwardnienia guzowego, VHL – Von Hippel-Lindau

2.4 Objawy raka nerki

Aktualnie, ze względu na powszechność badań obrazowych, guzy nerek są najczęściej wykrywane jeszcze przed wystąpieniem objawów. Ponad 60% RCC jest rozpoznawana przypadkowo, podczas rutynowego badania⁵¹. Historycznie opisywana jest klasyczna triada objawów: palpacyjnie wyczuwalny guz, krwimocz makroskopowy i ból. Występuje ona w 6-10% przypadków⁵². 5-letnie przeżycie dla pacjentów objawowych jest niższe niż dla pacjentów bezobjawowych (60% vs 83%)⁵³. Innymi objawami zaawansowanego RCC są: męczliwość, złe samopoczucie, utrata masy ciała, nudności, gorączka, nocne poty, bóle kostne, przewlekły kaszel, żylaki powrózka nasiennego, obrzęki kończyn dolnych. Objawy choroby przerzutowej obejmują między innymi bóle kostne i przewlekły kaszel.

W przypadku RCC mogą występować również objawy niezwiązane z miejscowym procesem nowotworowym, czyli zespoły paraneoplastyczne. Występują u około 20% pacjentów⁵⁴. Przykładami takich zespołów są:

- hiperkalcemia – objawy: nudności, zmęczenie, anoreksja, zaparcia, osłabienie odruchów ścięgniastych; obserwowana u 13-20% pacjentów i może być zespołem paraneoplastycznym (produkcja 1,25-dihydroksycholekalcyferolu), jak również wynikać z przerzutów do kości⁵⁵,
- polycytemia – czerwienica wtórna do produkcji erytropoetyny bezpośrednio przez komórki guza lub przez sąsiedni miąższ nerki w reakcji na hipoksję⁵⁶,
- HA – wtórne do: wzrostu stężenia osoczkowego reniny (produkowanej w guzie), kompresji guza na tętnicę nerkową, przetoki tętniczo-żylnej⁵⁷,
- zespół Stauffera (3-20%) – niezwiązany z przerzutami zespół dysfunkcji wątroby; objawy: podwyższenie poziomu fosfatazy alkalicznej w surowicy, bilirubiny, transaminaz, IL-6, alfa-globulin, hypoalbuminemia, wydłużenie czasu protrombinowego, gorączka, zmęczenie, utrata masy ciała. Zespół ustępuje w 60-70% przypadków po nefrektomii. Utrzymywanie się zespołu lub jego nawrót może świadczyć o przetrwałym guzie i jest złym czynnikiem prognostycznym⁵⁸.

2.5 Diagnostyka

Większość guzów nerki, dzięki szerokiej dostępności wielu badań obrazowych, jest diagnozowana przypadkowo. Zastosowanie przedoperacyjnych narzędzi diagnostycznych jest istotne dla różnicowania charakteru zmian (łagodne czy złośliwe), a także do właściwej oceny stopnia zaawansowania⁵⁹. Jednak wśród guzów o średnicy nieprzekraczającej 4cm, początkowo traktowanych jako zmiany złośliwe, w około 20-30% przypadków stawiane jest histopatologicznie rozpoznanie zmiany łagodnej⁶⁰.

2.5.1 Ultrasonografia

Ultrasonografia (USG) jest powszechnie wykorzystywanym, nieinwazyjnym, niskokosztowym i powtarzalnym badaniem do wstępnej diagnostyki zmian guzowatych w nerce. W przypadku USG przezbrzusznego w skali szarości, w trybie 2-wymiarowym, stosuje się głowicę convex o częstotliwości 3–6 MHz⁶¹. Badanie dostarcza informacji o wielkości guza, jego lokalizacji (endofityczna, egzofityczna), ruchomości guza i nerki względem sąsiednich struktur, obecności czopa nowotworowego w układzie żylnym oraz o powiększonych węzłach chłonnych⁶².

USG Doppler jest techniką, w której efekt Dopplera wykorzystywany jest do obrazowania ruchu płynów⁶³. Przepływy są uwidaczniane w odniesieniu do prezentacji B-mode otaczających struktur anatomicznych. Wykorzystanie tej techniki stanowi wartość dodaną w diagnostyce izoechogenicznych endofitycznych guzów, trudnych do diagnostyki za pomocą konwencjonalnego obrazowania. W badaniu USG Doppler ocenie podlegają przepływy i neowaskularyzacja towarzyszące wzrostowi RCC.

Wzmocnione kontrastem USG (contrast-enhanced US, CEUS) to technika polegająca na dożylnym podaniu środka kontrastowego, składającego się z mikropęcherzyków gazu. Środki kontrastowe stosowane w CEUS nie są nefrotoksyczne⁶⁴. Kontrast sprawia, że miąższ nerek staje się bardziej echogeny. Badanie dostarcza informacji o mikrokrażeniu. CEUS jest czuły w wykrywaniu hipowaskularnych zmian litych (np. pRCC) nierozróżnialnych w USG dopplerowskim i w których tomografia komputerowa (computed tomography, CT) może nie wykazywać unaczynienia⁶⁵.

2.5.2 Tomografia komputerowa

CT jamy brzusznej z kontrastem to złoty standard w diagnostyce guzów nerki⁶⁶. Ponadto dostarcza informacji o funkcji i morfologii przeciwnej nerki, rozmiarach i rozległości guza pierwotnego, zajęciu układu żylnego, powiększeniu regionalnych węzłów chłonnych, a także o stanie nadnerczy i innych narządów litych jamy brzusznej. W trakcie badania wykonuje się obrazowanie przedkontrastowe, we wczesnej fazie tętniczej oraz w fazie miąższowej. RCC ulega wzmocnieniu pokontrastowemu o co najmniej 15 jednostek Hounsfielda (j.H.), co stanowi kryterium diagnostyczne⁶⁷. W CT nie można zróżnicować onkocytozy i ubogiego w tkankę tłuszczową naczyniakomięśniakotłuszczaka (angiomyolipoma, AML) od nowotworu złośliwego nerki⁶⁸.

W ocenie torbieli nerek, które stanowią wyzwanie diagnostyczne z uwagi na występowanie zarówno w zmianach łagodnych i złośliwych, wykorzystywana jest klasyfikacja Bosniaka, przedstawiona w tabeli poniżej⁶⁹.

Stopień klasyfikacji Bosniaka	Opis
I	cienka ściana o włosowatej grubości; bez przegród, zwapnień lub elementów litych; brak wzmocnienia
II	dwa typy: 1. kilka cienkich przegród bez lub z nieznacznym wzmocnieniem; drobne zwapnienia lub krótki odcinek lekko pogrubiałego zwapnienia w ścianie lub przegrodzie 2. jednorodne torbiele o większej gęstości, wielkości ≤ 3 cm, ostro odgraniczone, bez wzmocnienia kontrastowego
IIF	dwa typy: 1. minimalnie pogrubiałe lub więcej niż kilka cienkich przegród z lub bez nieznacznego wzmocnienia, które mogą mieć zwapnienia w postaci zgrubień lub guzków 2. wewnątrznerkowe torbiele o większej gęstości, > 3 cm, bez wzmocnienia kontrastowego
III	torbiele o pogrubiałych lub nieregularnych ścianach lub przegrodach ze znaczącym wzmocnieniem kontrastowym
IV	obecność tkanek miękkich (np. guzków) z wzmocnieniem kontrastowym

Tabela 2 Klasyfikacja Bosniaka zmian torbielowatych w nerkach⁶⁹.

Do oceny obecności przerzutów do narządów klatki piersiowej badaniem z wyboru jest CT klatki piersiowej⁷⁰. Istnieją jednakże kalkulatory ryzyka wystąpienia przerzutów RCC do płuc opracowane na podstawie wielkości guza, stopnia zaawansowania klinicznego oraz objawów systemowych. Dlatego u pacjentów cT1a i cN0 bez objawów systemowych, anemii, trombocytopenii z powodu niskiego ryzyka przerzutów (<1%) można zrezygnować z CT klatki piersiowej⁷¹.

2.5.3 Rezonans magnetyczny

Obrazowanie rezonansu magnetycznego (magnetic resonance imaging, MRI) jest wykorzystywane u pacjentów uczulonych na kontrast używany w CT oraz u ciężarnych⁷². MRI może dostarczyć dokładniejszych informacji dotyczących zajęcia naczyń żylnych, w tym o obecności czopa nowotworowego w żyłę główną niż badanie CT. W nadzorze onkologicznym pooperacyjnym MRI znajduje zastosowanie u młodszych pacjentów, którzy mają obawy przed narażeniem na promieniowanie jonizujące związane z CT⁷³.

2.5.4 Biopsja przeszskórna

Gdy charakter guza nerki po badaniach obrazowych pozostaje niepewny, przed podjęciem leczenia chirurgicznego lub przed rozpoczęciem aktywnego nadzoru (active surveillance, AS), zaleca się wykonanie przeszskórnej biopsji guza. Kandydatami do tej formy diagnostyki inwazyjnej są również pacjenci niezakwalifikowanych do zabiegu NSS lub NR, gdy rozważana jest u nich zastosowanie zogniskowanej wiązki ultradźwięków (High Intensity Focused Ultrasound, HIFU), ablacja falami o częstotliwości radiowej (Radiofrequency Ablation, RFA), krioablacja, bądź kwalifikacja do leczenia systemowego (interferon, inhibitory neoangiogenezy)⁷⁴.

2.5.5 Pozytronowa tomografia emisyjna

Prawdziwa wartość badania pozytonowej tomografii emisyjnej (positron emission tomography, PET) w diagnostyce i nadzorze po leczeniu pacjentów z guzem nerki nie jest w pełni wyjaśniona. Aktualnie nie zaleca się rutynowego wykonywania PET w przypadku RCC⁷⁵.

2.6 Klasyfikacja histologiczna guzów nerek

Podział guzów nerek obejmuje zmiany łagodne i złośliwe. W 2016r. Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization, WHO) zatwierdziła obecnie obowiązującą klasyfikację RCC⁷⁶. Poszczególne typy nowotworów zostały sklasyfikowane z uwagi na dominujące cechy cytoplazmatyczne, cechy budowy, anatomiczną lokalizację guza, związek ze specyficzną chorobą nerek leżącą u podłoża, jak również na patognomomiczne zaburzenia molekularne, czy predysponujące zespoły genetyczne⁷⁷. Rozpoznanie histologiczne zawiera, poza określeniem typu RCC, ocenę jąder komórkowych, obecność cech mięsakowatych, inwazji naczyń, martwicy guza, zajęcia układu zbiorczego i tłuszczu okołonerkowego⁷⁸. W dalszej części przedstawione zostaną wybrane, najczęściej występujące guzy nerek.

2.6.1 Rak jasnokomórkowy nerki

ccRCC jest najczęstszym typem histologicznym RCC, stanowi ok. 70% zdiagnozowanych RCC⁷⁹. Charakterystyczny żółty kolor ccRCC wynika z nagromadzenia dużej ilości lipidów w komórkach guza⁸⁰. Najczęściej jednak zmiana ma niejednorodny wygląd, z makroskopowo widocznymi krwotokami i martwicą. Większość RCC jest dobrze odgraniczona od przylegających tkanek torebką lub pseudotorebką⁸¹. Charakterystyczne nieprawidłowości cytogenetyczne stwierdzane w ponad 90% ccRCC dotyczą krótkiego ramienia chromosomu 3 (3p)⁸².

Rokowania dla pacjentów z ccRCC są gorsze w porównaniu do chorych z pRCC lub chRCC, nawet po stratyfikacji ze względu na stopień zaawansowania (staging) i stopień złośliwości histologicznej (grading)⁸³.

2.6.2 Rak brodawkowy nerki

pRCC stanowi od 10% do 15% wszystkich RCC. Ogólne cechy morfologiczne obejmują kolor beżowy lub biały, torebkę rzekomą i częste krwotoki, które radiologiczne mogą naśladować elementy torbielowate. W budowie mikroskopowej widoczne są struktury brodawkowe lub cewkowo-brodawkowate. Charakterystyczną cechą pRCC jest jego tendencja do wielocentryczności, opisywana nawet w 40% przypadków. Występuje częściej u pacjentów ze schyłkową CKD i ACKD⁸⁴. Wyróżnia się dwa typy pRCC. Typ I to postać bardziej powszechna. Składa się z komórek zasadochłonnych ze skąpą cytoplazmą. Natomiast pRCC typu II obejmuje potencjalnie

bardziej agresywne warianty z komórkami eozynofilowymi i obfitą cytoplazmą ziarnistą⁸⁵.

Pięcioletnie przeżycie pacjentów z pRCC waha się od 86% do 92%. Wynika to z faktu, iż pRCC jest najczęściej rozpoznawany w niskim stadium zaawansowania i z wysokim stopniem zróżnicowania histologicznego⁸⁶.

2.6.3 Rak chromofobowy nerki

chRCC stanowi ok. 5% RCC (trzeci pod względem częstości występowania). Wywodzi się z części korowej przewodu zbiorczego⁸⁷. Cytoplazma komórek nowotworowych nie wybarwia się podczas zastosowania hematoksyliny i eozyny w preparacie. Barwienie koloidem żelaza Hale'a wypada pozytywnie i może być stosowane do diagnostyki różnicowej z innymi typami RCC⁸⁸.

Rokowanie kliniczne dla rozpoznania chRCC jest lepsze niż w ccRCC, z wyjątkiem sytuacji, gdy dochodzi do transformacji mięsakowatej lub stwierdza się rozsianą chorobę nowotworową⁸⁹.

2.6.4 Rak z kanalików zbiorczych Belliniego

Rak z kanalików zbiorczych Belliniego (collecting duct RCC) jest stosunkowo rzadkim typem RCC, stanowiącym mniej niż 1%⁸⁷. Makroskopowo jest lito-torbielowaty, biało-szary z częstym naciekaniem zatoki nerkowej i żyły nerkowej. W badaniu mikroskopowym widoczne są poszerzone kanaliki zbiorcze i wnikaające w ich światło struktury brodawkowate, zwykle wyłożone pojedynczą warstwą komórek prostopadłościennych, przypominających wyglądem kostkę brukową⁹⁰.

Nowotwór pojawia się we wcześniejszym okresie życia, rozpoznawany jest w zaawansowanym stadium i pozostaje bez odpowiedzi na konwencjonalne leczenie⁹¹.

2.6.5 Rak rdzeniasty nerki

Rak rdzeniasty nerki (medullary RCC) występuje prawie wyłącznie u osób z anemią sierpowatokrwinkową. Zwykle rozpoznawany u młodych czarnoskórych pacjentów, często w trzeciej dekadzie życia⁹². W chwili postawienia diagnozy nowotwór jest już często zaawansowany miejscowo lub obecne są ogniska przerzutowe. Makroskopowo rak rdzeniasty jest nieotorebkowanym, białym guzem z widoczną martwicą i zmianami krwotocznymi. Mikroskopowo zbudowany jest z anaplastycznych

komórek kwasochłonnych⁹³. Miejsce pochodzenia (brodawki nerkowe) i połączenie z cechą sierpowatokrwinkową sugerują, że środowisko uboższe w tlen może przyczyniać się do nowotworzenia⁹⁴. Przebieg choroby jest bardzo szybki i znaczna część pacjentów umiera kilka miesięcy od rozpoznania⁹⁵.

2.6.6 Onkocytoma

Onkocytoma jest najczęściej występującym łagodnym nowotworem nerki. Stanowi około 3-7% wszystkich guzów litych tego narządu⁹⁶. Makroskopowo guzy mają barwę mahoniową. Są jednorodne i dobrze odgraniczone, otoczone pseudotorebką. U części pacjentów obecna jest centralna gwieździsta blizna. W obrazie mikroskopowym widoczne są duże, silnie eozynofilne, okrągłe lub wielokątne komórki o gniazdowym układzie⁹⁷. Onkocytoma stanowi jedno z największych wyzwań w diagnostyce przedoperacyjnej. W CT ulega wzmocnieniu kontrastowemu i do czasu weryfikacji histopatologicznej traktowana jest jak RCC. Opisywany w literaturze wzór koła szprychowego (w angiografii) oraz gwieździsta blizna (CT) mogą sugerować rozpoznanie onkocytomy, lecz cechy te mają słabą wartość predykcyjną⁹⁸.

Piśmiennictwo dotyczące onkocytomy nie jest jednorodne w sprawie uznania onkocytomy za guz łagodny. Niektórzy badacze dopatrując się obecności komórek nowotworu złośliwego w utkaniu guza. Pojedyncze doniesienia sugerują złośliwy charakter guza^{99,100}.

2.6.7 Naczyniakiomięśniakotłuszczak

AML stanowią mniej niż 10% guzów nerki. To najczęściej sporadycznie występujący, pojedynczy, bezobjawowy guz u kobiety w średnim wieku. W 20-30% przypadków AML występuje u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym (tuberous sclerosis complex, TSC), a aż u 50% pacjentów ze TSC rozwinie się AML¹⁰¹. Jest to nowotwór łagodny, który w swojej klasycznej formie składa się z grubościennych niezorganizowanych naczyń krwionośnych, mięśni gładkich oraz tkanki tłuszczowej na różnych poziomach zróżnicowania. Nowotwór rośnie powoli i zwykle jest wykrywany przypadkowo¹⁰². Zespół Wunderlicha, czyli masywny krwotok zaotrzewnowy, jest najpoważniejszym powikłaniem AML. Zespół ten rozpoznawany jest nawet u 10% pacjentów¹⁰³.

AML jest jedynym łagodnym nowotworem nerki, który można pewnie zdiagnozować na podstawie badań obrazowych. Obecność tłuszczu (potwierdzona w CT bez wzmocnienia kontrastowego o wartości 20 j.H. lub mniej) w obrębie zmiany nerkowej jest uważana za cechę diagnostyczną¹⁰⁴. Rozpoznanie może być utrudnione w przypadku obecności liposarcomy, RCC zawierającego tłuszcz, lub AML ubogiego w tłuszcz, przypominającego RCC¹⁰⁵. USG pokazuje dobrze odgraniczoną, hiperechogenną zmianę – obraz określany mianem kuli śnieżnej.

Leczenie powinno być zindywidualizowane, zaplanowane w oparciu o wielkość guza, objawy towarzyszące, plany prokreacyjne oraz czynność nerek. Leczeniem z wyboru w ostrym krwawieniu z AML jest selektywna angioembolizacja. Metodą leczenia elektywnego AML jest embolizacja lub częściowa nefrektomia metodą otwartą lub laparoskopową. Punktem odcięcia, wskazującym na konieczność wdrożenia terapii, jest wielkość guza równa 4cm¹⁰⁶.

2.7 Czynniki prognostyczne raka nerkowokomórkowego

Tradycyjnie czynniki rokownicze w przypadku RCC dzieli się na zależne od czynników anatomicznych, histologicznych, klinicznych i molekularnych. Lepszą skutecznością rokowniczą cechują się czynniki anatomiczne i histologiczne¹⁰⁷.

2.7.1 Czynniki anatomiczne

Anatomiczne czynniki prognostyczne uwzględnione zostały w klasyfikacji TNM. Zgodnie z nią oznaczenie T obejmuje takie zmienne, jak: wielkość guza, naciekanie układu żylnego, układu zbiorczego, nadnercza, poza torebkę nerkową lub powięź Geroty. Rozprzestrzenienie się do regionalnych węzłów chłonnych (N) lub odległych miejsc (M) również są ujęte w omawianej klasyfikacji. We wszystkich typach RCC rokowanie pogarsza się wraz ze wzrostem stopnia w klasyfikacji T, N i M¹⁰⁸. Stosowanie TNM jako czynnika prognostycznego jest rekomendowane przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne (European Association of Urology, EAU)⁶⁶.

T	Opis
Tx	Nie można ocenić guza pierwotnego.
T0	Nie stwierdza się 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 cm, 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 z zajęciem dużych naczyń żylnych, lub naciekaniem tkanki okołonerkowej, z wyjątkiem naciekania nadnercza po stronie zajętej nerki, jednocześnie nie przekracza powięzi Geroty.
T3a	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły nerkowej lub jej dopływów segmentarnych (zawierających w ścianie mięśniówkę) lub naciekający tkankę tłuszczową okołonerkową albo wnęki, ale bez przekraczania powięzi Geroty.
T3b	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej poniżej przepony.
T3c	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej powyżej przepony lub naciekający ścianę żyły głównej dolnej.
T4	Guz przekracza powieź Geroty (w tym naciekanie przez ciągłość nadnercza po stronie guza).
N	Opis
Nx	Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych.
N0	Nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych.
N1	Przerzut lub przerzuty w jednym węźle chłonnym.
N2	Przerzuty w więcej niż jednym węźle chłonnym.
M	Opis
Mx	Nie można określić obecności przerzutów odległych.
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych.
M1	Przerzuty odległe obecne.

Tabela 3 Klasyfikacja TNM RCC⁶⁶.

Uwzględniając składowe klasyfikacji TNM można wyszczególnić cztery stopnie zaawansowania RCC różniące się odsetkami przeżyć pięcioletnich¹⁰⁹.

Stopień	T	N	M	Odsetek przeżyć pięcioletnich
I	T1	N0	M0	91%
II	T2	N0	M0	74%
III	T3	N0	M0	67%
	T1, T2, T3	N1	M0	
IV	T4	N1, N2	M0	32%
	T1, T2, T3, T4	N2	M0	
	T1, T2, T3, T4	N1, N2	M1	

Tabela 4 Stopnie zaawansowania anatomicznego RCC i przeżycie 5-letnie chorych.

2.7.2 Czynniki histologiczne

Do histologicznych czynników prognostycznych należą:

- typ histologiczny,
- stopień zróżnicowania jąder,
- obecność cech transformacji mięsakowatej,
- obecność martwicy,
- inwazja naczyń,
- inwazja tkanki tłuszczowej zatok okołonerkowych lub nerkowych,
- naciek na układ zbiorczy,
- ocena marginesu chirurgicznego¹¹⁰.

Typ histologiczny RCC determinuje przeżycie wolne od wznowy choroby nowotworowej (recurrence-free survival, RFS) co przedstawiono w tabeli 5.

Typ histologiczny	RFS			
	5-letnie	10-letnie	15-letnie	20-letnie
ccRCC	71%	62%	56%	52%
pRCC	91%	86%	85%	83%
chRCC	88%	86%	84%	81%

Tabela 5 RFS 5-, 10-, 15-, i 20-letnia w zależności o typu histologicznego RCC¹¹¹.

Klasyfikacja Fuhrmana, oparta na wielkości i kształcie jąder oraz na widoczności jąderek, jest niezależnym czynnikiem prognostycznym dla RCC, w szczególności dla ccRCC¹¹². Sugeruje się, że stopień wg Fuhrmana jest również znaczącym predyktorem rokowania w przypadku pRCC⁸⁴.

Stopień (Grade)	Wielkość jądra komórkowego	Kształt jądra komórkowego	Obecność jąderek
1	10 μ m	okrągłe, regularne	nieobecne lub niewykrywalne
2	15 μ m	nieregularne	małe (widoczne przy powiększeniu 400x)
3	20 μ m	nieregularne	wyraźne
4	≥ 20 μ m	kształt dziwaczny, często wielopłatowe	wyraźne, obecne znaczne depozyty chromatyny

Tabela 6 Klasyfikacja Fuhrmana¹¹².

Klasyfikacja Fuhrmanna jest powszechnie stosowana w ocenie ccRCC i pRCC. Nie powinna być jednak być używana w przypadku chRCC¹¹³.

Zgodnie z rekomendacją WHO z 2016r. do oceny stopnia zróżnicowania guzów nerek powinno się stosować ISUP Grading System¹¹⁴. Jednakże uzyskał on walidację także tylko dla ccRCC i pRCC¹¹⁵.

Stopień (Grade)	Opis
1	jąderka komórek nowotworowych nieobecne lub niewykrywalne, bazofilowe przy powiększeniu 400x
2	jąderka komórek nowotworowych wykrywalne, eozynofilowe przy powiększeniu 400x; widzialne, ale niewyraźnie przy powiększeniu 100x
3	jąderka komórek nowotworowych wykrywalne i eozynofilowe przy powiększeniu 100x
4	znaczny polimorfizm jądrowy, ogromne komórki guza i/lub obecność komponenty mięsakowatej

Tabela 7 Klasyfikacja WHO ISUP (International Society of Urological Pathology) dla ccRCC i pRCC¹¹⁶.

2.7.3 Czynniki kliniczne

Wśród czynników klinicznych, dla których oceniano skuteczność predykcyjną, znajdują się takie, jak: obecność objawów nowotworu, występowanie zespołów paraneoplastycznych, stężenie albuminy, stężenie wapnia, poziom hemoglobiny i stężenie CRP¹⁰⁷. Polegając na danych z badań retrospektywnych w przerzutowym RCC utworzono modele prognostyczne uwzględniające kilka czynników klinicznych^{117,118}. Z uwagi na słabe dowody dotyczące ich skuteczności rokowniczej, nie są one rutynowo stosowane w nowotworach zlokalizowanych¹¹⁹.

Do najpowszechniej badanych klinicznych czynników prognostycznych należą:

- stan ogólny pacjenta,
- objawy ogólnoustrojowe,
- rozpoznanie (objawowe vs. przypadkowe),
- poziom Hb,

- poziom wapnia,
- stężenie LDH,
- OB,
- CRP,
- PLT,
- fosfataza alkaliczna¹²⁰,
- wady genetyczne.

2.7.4 Systemy prognostyczne do oceny ryzyka rozwoju wznowy raka nerkowokomórkowego

Do oceny wystąpienia wznowy EAU zaleca stosowanie systemów prognostycznych lub nomogramów, jednakże nie wskazuje się, by którykolwiek z nich był preferowany⁶⁶. Istniejące systemy punktowe różnią się między sobą kompleksowością i liczbą uwzględnianych czynników. W powszechnym użytku spotyka się UCLA Integrated Staging System (UISS), Kattan score, Leibovich score, Stage, Size Grade and Necrosis score (SSIGN score)¹²¹. Skróconą charakterystykę poszczególnych skal na podstawie pracy Blackmur J. i wsp. przedstawiono w Tabeli 8.

Model prognostyczny		UISS	Kattan	Leibovich 2003	Leibovich 2018 A	Leibovich 2018B	SSIGN Score
TNM	T stage	X	X	X	X	X	X
	N stage			X	X	X	X
	M stage						X
Parametry patologiczne lub chirurgiczne	Podtyp histologiczny		X				
	Grade	X		X	X	X	X
	Nekroza stwierdzona histologicznie			X	X	X	X
	Różnicowanie mięsakowate				X	X	
	Maksymalny wymiar guza		X	X			X
	Dodatnie marginesy chirurgiczne					X	
	Adrenelektomia					X	
Parametry kliniczne	Obecność objawów guza		X		X	X	
	Wiek w chwili diagnozy					X	
	Skala sprawności ECOG	X				X	
ECOG- Eastern Co-operative Oncology Group; UISS - UCLA Integrated Staging System; SSIGN - Stage, Size, Grade and Necrosis Score							

Tabela 8 Czynniki prognostyczna zawarte w skalach prognostycznych RCC¹²¹.

2.8 Leczenie

2.8.1 Leczenie operacyjne

Około 75% chorych ma postać zlokalizowaną RCC. Przy braku obecności przerzutów odległych, leczenie operacyjne uznaje się za złoty standard postępowania¹²². Metody chirurgiczne obejmują laparoskopową lub otwartą resekcję guza oraz laparoskopową lub otwartą nefrektomię. Reprezentacja tych metod zmieniała się na przestrzeni lat ze względu na poprawę umiejętności operacyjnych i wzrost dostępności sprzętu oraz ze względu na przesunięcie guzów w chwili rozpoznania do niższych kategorii T¹²³. Odsetek diagnozowanych małych (<4 cm) guzów nerek wzrasta i wybór odpowiedniej metody leczenia jest aktualnie dużym wyzwaniem dla urologów¹²⁴. Rozważane są inne niż operacyjne strategie terapeutyczne jak biopsja i AS zmian o niskim ryzyku¹²⁵.

Nefrektomia radykalna lub częściowa (partial nephrectomy, PN) są złotym standardem leczenia guzów nerki¹²⁶. Wybór pacjentów kwalifikujących się do operacji NSS zależy od lokalizacji guza, stopnia zaawansowania i innych czynników ograniczających możliwość całkowitej resekcji zmiany.

2.8.1.1 Nefrektomia radykalna

NR wykonywana jest najczęściej z dostępu lędźwiowego lub brzuszego. Aktualnie zarezerwowana jest dla sytuacji, w których niemożliwe jest wykonanie NSS. Dawniej, w technice NR zaproponowanej przez Robsona Ch i wsp. (1969), oprócz nerki, usuwane były obligatoryjnie tłuszcz okołonerkowy, pokrywająca otrzewna i nadnercza¹²⁷. Zalecono również rutynowe wykonanie preparacji węzłów chłonnych okołoaortalnych od rozwidlenia aorty do przepony.

Obecnie adrenalektomia nie jest przeprowadzana standardowo podczas nefrektomii¹²⁸. Lane BR. i wsp. wykazali, że guz górnego bieguna nerki nie jest czynnikiem predykcyjnym zajęcia nadnerczy. Adrenalektomię wykonuje się gdy istnieje radiologiczne potwierdzenie zajęcia nadnercza lub naciek na nadnercze jest stwierdzony śródoperacyjnie.

Pierwszy opisany zabieg nefrektomii został przeprowadzony przez niemieckiego chirurga Gustawa Simona 2 sierpnia 1869r. u 46-letniej pacjentki po wcześniejszym

usunięciu macicy z jajnikiem powikłanej przetoką moczowodowo-pochwową i trzema nieudanymi próbami zamknięcia przetoki¹²⁹.

2.8.1.2 Leczenie nerkooszczędzające

Pierwsze doniesienie na temat PN pochodzi z 1884r. i dotyczy operacji usunięcia włókniakotłuszczaka okołonerkowego¹³⁰. Resekcja angiosarcomy przez M. Czerny'ego w 1887r. był pierwszym udokumentowanym zabiegiem PN w przypadku nowotworu złośliwego nerki¹³¹. PN wiązała się ówczesnie z większą śmiertelnością niż w przypadku przeprowadzania NR. Dopiero w latach 60-tych i 70-tych XX wieku, wskutek rozwoju metod ochładzania nerek, technik nefroprotekcyjnych, renografii, a także coraz większej wiedzy na temat anatomii naczyń nerkowych i układu zbiorczego, nastąpił wzrost zainteresowania PN celem usuwania guzów litych. Ponadto udoskonalenie nowoczesnych metod obrazowania, USG i CT, wpłynęło na wzrost rozpoznawalności małych, incydentalnych zmian nerkowych (small renal masses, SRM), w leczeniu których RN stanowiła zbyt rozległy zabieg¹³².

Aktualne wytyczne silnie rekomendują zastosowanie NSS dla guzów T1¹³³. Wskazaniem bezwzględny jest jedyna nerka (anatomicznie lub czynnościowo), lub obustronne guzy nerek. Wskazaniami względnymi są guzy nerek u pacjentów z chorobami współistniejącymi, które upośledzają (lub mogą w przyszłości upośledzić) funkcję nerek, np. cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, kamica nerkowa, przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek, zwężenie tętnicy nerkowej. Wskazaniami elektywnymi są guzy T1 przy drugiej nerce bez zmian chorobowych. Opisuje się wykonywanie zabiegów NSS przy guzach większych niż 7cm, ale dowody optymalnego leczenia guzów powyżej 7cm są ograniczone^{134,66}. Ostateczna decyzja o wyborze metody operacyjnej powinna uwzględniać zagrożenie nowotworowe.

2.8.1.3 Limfadenektomia

Wskazania do limfadenektomii podczas NR i PN aktualnie są kontrowersyjne. Ocena kliniczna opiera się na podstawie zobrazowanych w CT lub MRI powiększonych węzłów chłonnych. Jednak badania histopatologiczne potwierdzają obecność przerzutów w mniej niż 20% podejrzanych, powiększonych węzłach chłonnych¹³⁵.

2.8.1.4 Nefrektomia cytoredukcyjna

Nefrektomia cytoredukcyjna (cytoreductive nephrectomy, CN) jest traktowana jako zabieg paliatywny. Jej celem jest złagodzenie krwimoczu, objawów zespołów nowotworowych lub bólu¹³⁶. Opisywano, że CN prowadziła do sporadycznych odpowiedzi całkowitych. Jest stosowana jako uzupełnienie terapii systemowej lub immunoterapii¹³⁷. Wykazano, że przedłuża przeżycie w przypadku stosowania cytokin ogólnoustrojowych. Według akceptowanej obecnie hipotezy RCC wytwarza cytokiny, które hamują potencjał onkoprotekcyjny pacjenta. Usunięcie znacznej części masy guza ma poprawiać immunologiczną funkcję przeciwnowotworową¹³⁸.

2.8.2 Leczenie nieoperacyjne

2.8.2.1 Embolizacja

W latach 70-tych XX wieku Almgard L. spopularyzował zastosowanie embolizacji w leczeniu guzów nerek¹³⁹. Przez długi czas wskazaniami do embolizacji nerki były terapia poprzedzająca resekcję nerki z powodu RCC czy leczenie paliatywne, a także leczenie naczyniakomięśniakotłuszczaków, malformacji naczyniowych, urazowych krwotoków nerkowych i powikłań po operacjach nerek¹⁴⁰.

Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy, embolizacja poprzedzająca planowe leczenie zabiegowe, nie jest wykonywana rutynowo¹⁴¹. Pacjenci, którzy mają zaawansowaną chorobę nowotworową mogą zostać poddani embolizacji guza w celu paliatywnego łagodzenia objawów takich, jak hematuria lub ból w okolicy lędźwiowej¹⁴².

2.8.2.2 Ablacja

W leczeniu RCC zastosowanie znajdują również krioablacja oraz RFA. Dostępne dane wskazują jednak na brak istotnej klinicznie różnicy w 5-letnim przeżyciu zależnym od raka (cancer-specific survival, CSS) pomiędzy ablacją a AS¹⁴³.

2.8.2.3 Leczenie systemowe

2.8.2.3.1 Immunoterapia

Badania, w których porównywano skuteczność leków celowanych z terapią IFN- α w monoterapii, wykazały wyższość sunitynibu, bewacizumabu z IFN- α i temsirolimusu

Interferon- α został zastąpiony przez terapię celowaną w postaci przerzutowej ccRCC (clear cell metastatic renal cell carcinoma, cc-mRCC)¹⁴⁴.

Od 1985r. w leczeniu przerzutowego RCC (metastatic renal cell carcinoma, mRCC) stosowano interleukinę-2 (IL-2). Tylko w 7 do 27% przypadków obserwowano odpowiedź^{145,146}. IL-2 nie jest już powszechnie stosowana.

Blokada punktów kontroli układu immunologicznego za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD1 oraz anty-CTLA4 ma na celu przywrócenie swoistej dla nowotworu odporności mediowanej przez limfocyty T¹⁴⁷. Monoterapię inhibitorami punktów kontrolnych odporności stosuje się jako terapię drugiego i trzeciego rzutu w badaniach klinicznych¹⁴⁸.

2.8.2.3.2 Terapie celowane

W sporadycznym ccRCC nadekspresja śródnabłonkowego czynnika wzrostu (vascular endothelial growth factor, VEGF) i płytkopochodnego czynnika wzrostu (platelet-derived growth factor, PDGF) promujących neoangiogenezę, wynika z nagromadzenia czynnika indukowanego niedotlenieniem (hypoxia-inducible factor, HIF)⁶⁶. Ten mechanizm ma ogromne znaczenie dla powstania i rozwoju RCC.

Leki stosowane w terapiach celowanych można podzielić na kilka grup, w zależności od punktu uchwytu:

- inhibitory kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitynib, pazopanib, axitynib, cabozantinib, lenvatinib, tivozanib),
- monoklonalne przeciwciała przeciwko krążącemu VEGF (bewacizumab),
- inhibitory mTOR (temsirolimus, everolimus).

2.8.2.3.3 Aktywny nadzór

Aktywny nadzór (AS) jest to aktywne monitorowanie rozmiarów guza w wykonywanych okresowo badaniach obrazowych (USG, CT lub MRI) z opóźnioną interwencją zarezerwowaną dla guzów, które wykazują progresję¹⁴⁹. Jest to podejście niewątpliwie warte rozważenia u pacjentów w podeszłym wieku, z wieloma chorobami współistniejącymi, u których wykryto SRM i którzy mają relatywnie mniejsze ryzyko zgony z powodu nowotworu niż z powodu innych schorzeń^{150,151}.

3 Cele pracy

Wznowy po leczeniu operacyjnym raków nerkowokomórkowych są istotnym problemem klinicznym. Ich wystąpienie pogarsza rokowanie co do dalszego przeżycia. Wymaga to podjęcia kolejnych prób terapeutycznych, nierzadko obciążających dla pacjentów w podeszłym wieku i z wieloma chorobami współistniejącymi. Rozpoznanie czynników predysponujących do wystąpienia wznowy umożliwiłoby odpowiednie zaplanowanie postępowania leczniczego, już w chwili rozpoznania nowotworu pierwotnego.

Głównym celem badania jest analiza ryzyka wystąpienia wznowy raka nerki u chorych poddanych zabiegowi nerkooszczędzającemu w porównaniu do radykalnej nefrektomii.

Celami szczegółowymi pracy są:

1. Analiza epidemiologiczna pacjentów chorujących na raka nerkowokomórkowego.
2. Ocena wpływu czynników ryzyka wystąpienia (klinicznych) raka nerkowokomórkowego na wystąpienie wznowy.
3. Ocena wpływu czynników ryzyka wznowy (biochemicznych) raka nerkowokomórkowego na wystąpienie wznowy.
4. Ocena powikłań u leczonych z powodu raka nerki.

4 Materiały i metody

4.1 Grupa badana

Grupę badaną stanowili pacjenci hospitalizowani w latach 2013-2014 w Klinice Urologii i Onkologii Urologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. W wyborze lat poddanych analizie kierowano się koniecznością uwzględnienia 5-letniego okresu pooperacyjnego. Jednocześnie, z uwagi na charakter schorzenia dotyczący głównie osób starszych, nie wybierano do badania lat poprzednich, by uniknąć zwiększenia liczny zgonów niezależnych od nowotworu.

Kryteria włączenia:

- RCC,
- leczenie operacyjne – NR lub NSS,
- wiek od 18 do 90 lat.

Kryteria wykluczenia:

- guz nerki inny niż RCC,
- wiek powyżej 90 lat lub poniżej 18 lat.

4.2 Pozyskiwanie informacji

Zaplanowano pozyskiwanie informacji z dostępnej dokumentacji medycznej oraz od pacjentów na wizycie kontrolnej w Klinice Urologii i Onkologii Urologicznej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu przy ulicy Szwajcarskiej 3. Z uwagi na pandemię wirusa SARS-CoV-2 i związane z tym liczne obostrzenia konieczne było odstąpienie od bezpośredniego podmiotowego badania pacjentów na rzecz rozmowy telefonicznej, podczas której uzyskiwano uzupełniające informacje. Podejmowano 3-krotną próbę kontaktu telefonicznego w różnych dniach. W przypadku niepowodzenia, pacjenta włączono do analizy wyłącznie w zakresie danych możliwych do pozyskania z dokumentacji medycznej. Informacje o ewentualnej dacie zgonu pacjentów uzyskano od Departamentu Zarządzania Systemami Kancelarii Prezesa Rady Ministrów – stan na dzień 08.04.2021r.

4.3 Ocena histopatologiczna

Ocena histopatologiczna odbywała się w Pracowni Anatomii Patologicznej Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia w Poznaniu przy ulicy Szwajcarskiej 3. Otrzymany materiał podlegał ocenie makroskopowej, w której analizowano m.in. wielkość usuniętego materiału, wielkość obecnego guza, kolor guza oraz występowanie innych cech charakterystycznych. Ocena mikroskopowa obejmowała rozpoznanie typu histopatologicznego guza nerki, a stopień złośliwości RCC określano zgodnie z klasyfikacją Fuhrmana. Rozpoznanie histopatologiczne dostarczało dodatkowo informacji o obecności dodatniego marginesu chirurgicznego (positive surgical margin, PSM), naciekaniu okolicznej tkanki tłuszczowej, inwazji naczyń, obecności zatoru nowotworowego w żyłę nerkowej. Ostateczny wynik histopatologiczny określał stopień zaawansowania patologicznego (pT) wg klasyfikacji TNM z roku 2002r.

4.4 Oceniane parametry, analizowane informacje

Pacjentów traktowano jako objawowych w momencie rozpoznania RCC, jeśli prezentowali przynajmniej jeden z symptomów: ból w jamie brzusznej, palpacyjnie wyczuwalny guz, krwimocz, poty nocne, utrata apetytu, bądź utrata masy ciała. Analizie podlegały ponadto informacje pozyskane z badania podmiotowego takie, jak obecność chorób współwystępujących, w tym nikotynizm czy przebyte choroby nowotworowe, oraz wywiad rodzinny. Ocenie podlegały stężenie Hb, stężenie kreatyniny, BMI, laboratoryjne wskaźniki rokownicze. Analizowano również występowanie powikłań okołozabiegowych.

4.4.1 Stężenie hemoglobiny

Stężenie Hb oznaczano przy przyjęciu pacjenta do Kliniki oraz po leczeniu operacyjnym, bezpośrednio w dniu zabiegu. Ponowne oznaczenia były wykonywane, jeśli występowała taka konieczność. Norma laboratoryjna wynosi 14,0-18,0g/dl dla mężczyzn i 12,0-16,0g/dl dla kobiet. Analizowano stężenie Hb przed zabiegiem, bezpośrednio po zabiegu oraz najniższe stężenie po zabiegu.

4.4.2 Stężenie kreatyniny

Stężenie kreatyniny oznaczano przy przyjęciu do Kliniki oraz po leczeniu operacyjnym. Norma laboratoryjna wynosi 44-106μmol/l.

4.4.3 Wskaźnik masy ciała

Wskaźnik masy ciała (body mass index, BMI) jest ilorazem masy ciała w kilogramach oraz wzrostu, wyrażonego w metrach, podniesionego do kwadratu. Wskaźnik w zakresie $\geq 18,5 \text{ kg/m}^2$ i $< 25 \text{ kg/m}^2$ uważany jest za prawidłowy, $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ i $< 30 \text{ kg/m}^2$ świadczy o nadwadze, a $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ o otyłości. Określano wartość BMI w dniu przyjęcia do Kliniki.

4.4.4 Inne wskaźniki rokownicze

Oceniono wskaźniki rokownicze takie jak: CRP, PLT, wskaźnik neutrofile - limfocyty (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR) oraz wskaźnik płytki krwi - limfocyty (platelet-lymphocyte ratio, PLR) w morfologii przedzabiegowej.

4.5 Powikłania okołozabiegowe

Poddano analizie występowanie powikłań okołozabiegowych oraz powikłań wczesnych występujących podczas hospitalizacji.

4.6 Analiza statystyczna

Dla porównywanych wartości parametrów wyznaczono odpowiednie statystyki opisowe: średnią arytmetyczną wraz z odpowiadającym jej odchyleniem standardowym, wartości minimalne i maksymalne. Rozkład normalny sprawdzono testem Shapiro-Wilka. Różnice pomiędzy grupami oceniano stosując test nieparametryczny U-Manna-Whitney'a, a dla grup z rozkładem normalnym test t-Student. Wyznaczono tabele dwudzielne testem Chi kwadrat Pearsona i Yatesa. Korelacje badano testem Spearmana. Analizę długości przeżycia przedstawiono na wykresie Kaplana-Meiera. Za istotne statystycznie uznano wartości przy $p < 0,05$. Obliczenia wykonano przy pomocy pakietu statystycznego STATISTICA v 13.

4.7 Komisja Bioetyczna

Uzyskano opinię Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu o braku cech eksperymentu medycznej przeprowadzonego badania (załącznik).

5 Wyniki

5.1 Charakterystyka grupy

5.1.1 Struktura płci

Do badania włączono 34 kobiety (25,19%) i 101 mężczyzn (74,81%). Wśród pacjentów poddanych zabiegowi NSS (n=31) było 6 kobiet (19,35%) i 25 mężczyzn (80,65%). NR (n=104) była wykonana u 28 kobiet (26,92%) i 76 mężczyzn (73,08%).



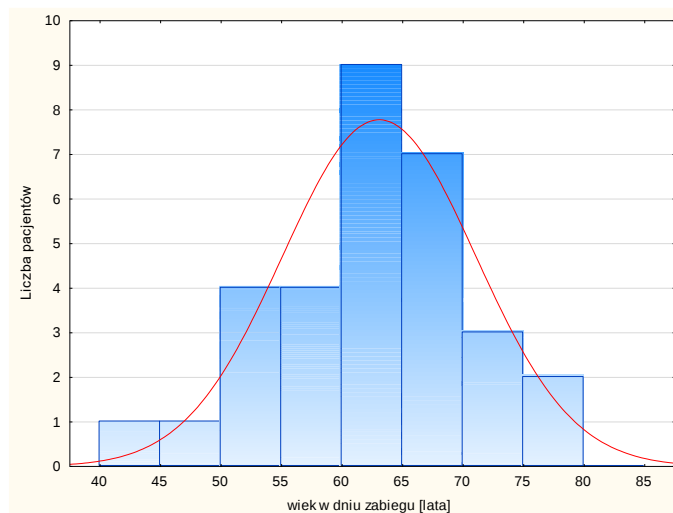
Wykres 3 Struktura płci pacjentów poddanych zabiegowi NSS.



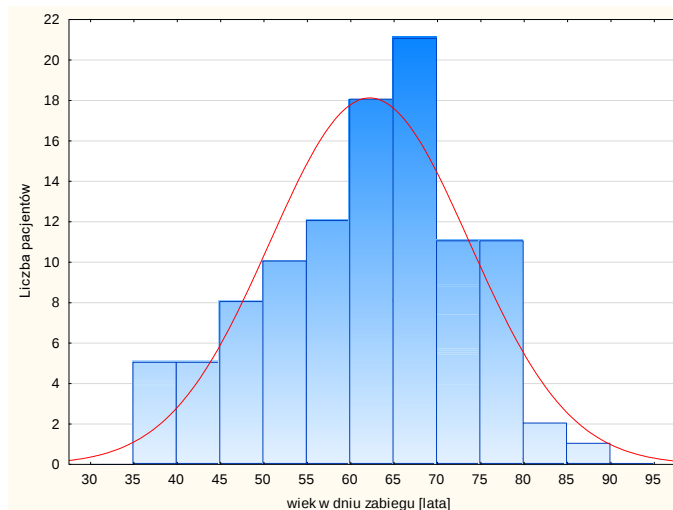
Wykres 4 Struktura płci pacjentów poddanych zabiegowi NR.

5.1.2 Struktura wieku

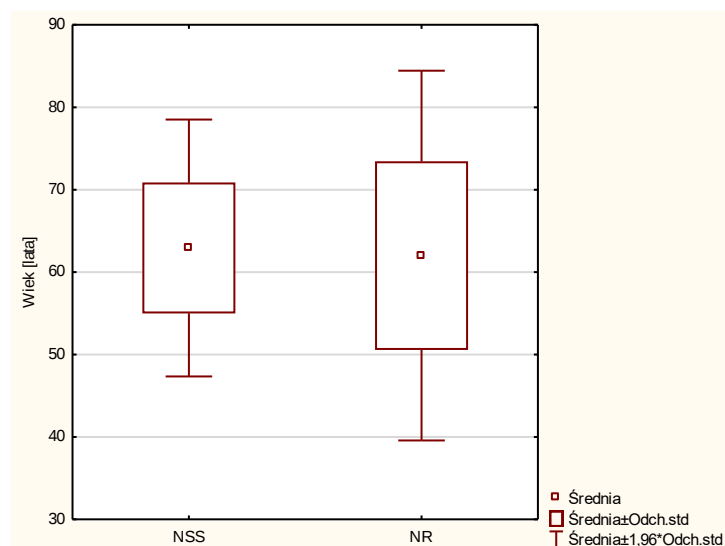
Średnia wieku pacjentów w dniu zabiegu wynosiła 62,22 lata $\pm 10,72$. Dla pacjentów, u których wykonano NSS wynosiła 62,93 lata $\pm 7,95$, natomiast dla pacjentów z NR 62 lata $\pm 11,44$. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy wieku pacjentów operowanych NSS vs NR ($p=0,675$).



Wykres 5 Struktura wieku pacjentów poddanych zabiegowi NSS.



Wykres 6 Struktura wieku pacjentów poddanych zabiegowi NR.



Wykres 7 Porównanie wieku pacjentów poddanych operacji NR i NSS.

5.1.3 Objawy guza nerki

Objawy guza nerki stwierdzono u 34 (35,8%) pacjentów, natomiast bezobjawowy rozwój choroby obserwowano u 61 (64,2%) pacjentów. Krwimocz występował u 15 (15,8%) pacjentów, bóle w okolicy lędźwiowej u 17 (17,9%) pacjentów, wyczuwalny guz u 1 (1,1%) pacjenta, utrata masy ciała u 4 (4,2%) pacjentów, gorączka u 1 (1,1%) pacjenta oraz inne objawy u 6 (6,3%) pacjentów (HA, anemia, osłabienie, uporczywy kaszel i poty).

5.1.4 Narażenie zawodowe

U 17 pacjentów podawano w wywiadzie informację o narażeniu zawodowym. W poniższej tabeli przedstawiono czynniki, na które narażeni byli chorzy.

czynnik ryzyka	liczba pacjentów
farby, lakiery, tusze drukarskie	7
metale	6
pestycydy, herbicydy, nawozy sztuczne	2
azbest	1
ścieki	1

Tabela 9 Liczba pacjentów z narażeniem zawodowym.

5.1.5 Palenie tytoniu

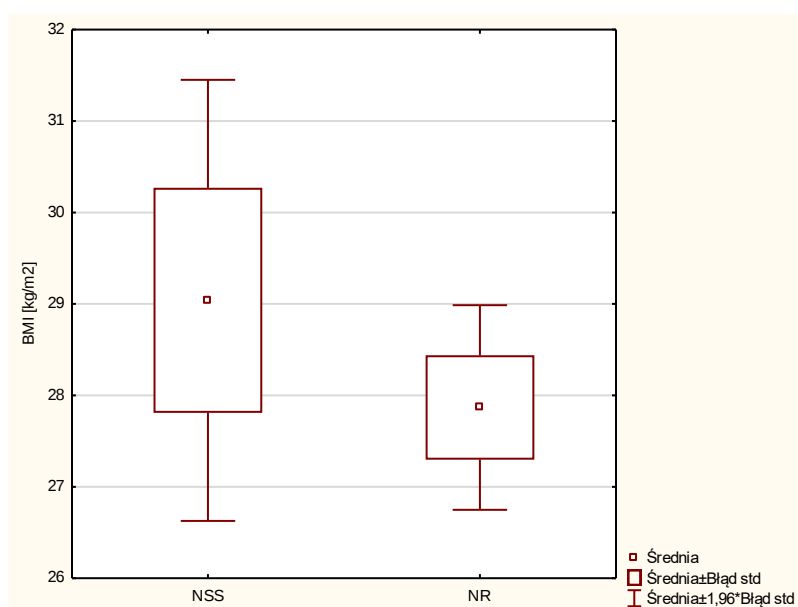
Spośród badanych pacjentów nigdy nie paliło 29 (31%) pacjentów. Dodatni wywiad nikotynowy występował u 65 (69%) pacjentów. Spośród pacjentów z dodatnim wywiadem 35 (37%) osób zaprzestało palenia minimum 10 lat przed operacją guza nerki.

liczba paczkołat	liczba pacjentów
<20	31
≥ 20 i <40	19
≥ 40 i <60	11
≥ 60 i <80	3
≥ 80 i <100	0
≥ 100 i <120	1
≥ 120 i <140	1

Tabela 10 Rozkład liczby pacjentów w zależności od liczby paczkołat.

5.1.6 Wskaźnik masy ciała

Dla NSS BMI wynosiło $29,04\text{kg/m}^2 \pm 5,77$ (min. 19,71, max. 44,77), dla NR BMI wynosiło $27,87\text{kg/m}^2 \pm 4,42$ (min. 18,17, max. 41,97). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w wartościach BMI pomiędzy grupami ($p=0,332$).



Wykres 8 BMI pacjentów poddanych operacji NR i NSS.

5.1.7 Choroby przewlekłe

HA było rozpoznane u 65 (68,4%) pacjentów. 62 (65,2%) pacjentów przyjmowało leki, a 3 (3,2%) pacjentów było leczonych niefarmakologicznie. 33 (34,7%) pacjentów negowało rozpoznanie HA.

DM była rozpoznana u 24 (25,2%) pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu z czego 23 (24,2%) miało rozpoznaną DM typu 2, natomiast 1 (1,1%) osoba DM typu 1.

Inne choroby przewlekłe występujące u badanych to: choroba niedokrwienna serca (14), łagodny rozrost gruczołu krokowego (8), niedoczynność tarczycy (7), migotanie przedsionków (4), przewlekła niewydolność nerek (3), przewlekła niewydolność serca (3), hipercholesterolemia (3), choroba wrzodowa żołądka (3), przewlekła obturacyjna choroba płuc (2), dna moczanowa (2), stan po udarze mózgu (1), kamica nerkowa (1), stwardnienie rozsiane (1), reumatoidalne zapalenie stawów (1), porfiria (1).

5.1.8 Inne nowotwory

Dodatni wywiad w kierunku choroby nowotworowej stwierdzono u 28 badanych (19 z NR i 9 z NSS). Najczęściej stwierdzanym nowotworem był rak prostaty (11 pacjentów). Występowanie nowotworów złośliwych przedstawiono w tabeli poniżej.

nowotwór	liczba pacjentów		
	ogółem	NR	NSS
rak prostaty	11	5	6
rak płuca	4	2	2
guz drugiej nerki	2	2	0
rak tarczycy	2	2	0
guz mózgu	2	1	1
rak jądra	1	0	1
rak prącia	1	1	0
mięśniak macicy	1	1	0
rak piersi	1	1	0
rak esicy	1	1	0
guz dróg żółciowych	1	1	0
rak pęcherza moczowego	1	1	0
szpiczak mnogi	1	1	0
guz rdzenia kręgowego	1	0	1

Tabela 11 Inne choroby nowotworowe rozpoznane u badanych pacjentów.

5.1.9 Wywiad rodzinny w kierunku nowotworów

RCC w rodzinie występował u 8 pacjentów (u 1 z NSS i 7 z NR). Inne nowotwory wymieniane były w wywiadzie rodzinnym u 40 pacjentów (u 11 z NSS i 29 z NR). Najczęściej występujące w wywiadzie rodzinnym u krewnych I i II stopnia były: rak jelita grubego (9), rak piersi (6), rak prostaty (4), guzy OUN (4), rak trzustki (3), białaczka (3), rak wątroby (3), rak płuca (3), rak żołądka (3), rak szyjki macicy (2), rak krtani (1), rak żuchwy (1).

5.1.10 Diagnostyka genetyczna

Diagnostyka genetyczna była przeprowadzona u 4 pacjentów. U 3 z nich nie wykazano zaburzeń genetycznych predysponujących do RCC. U jednej pacjentki zdiagnozowano zespół von Hippel-Lindau.

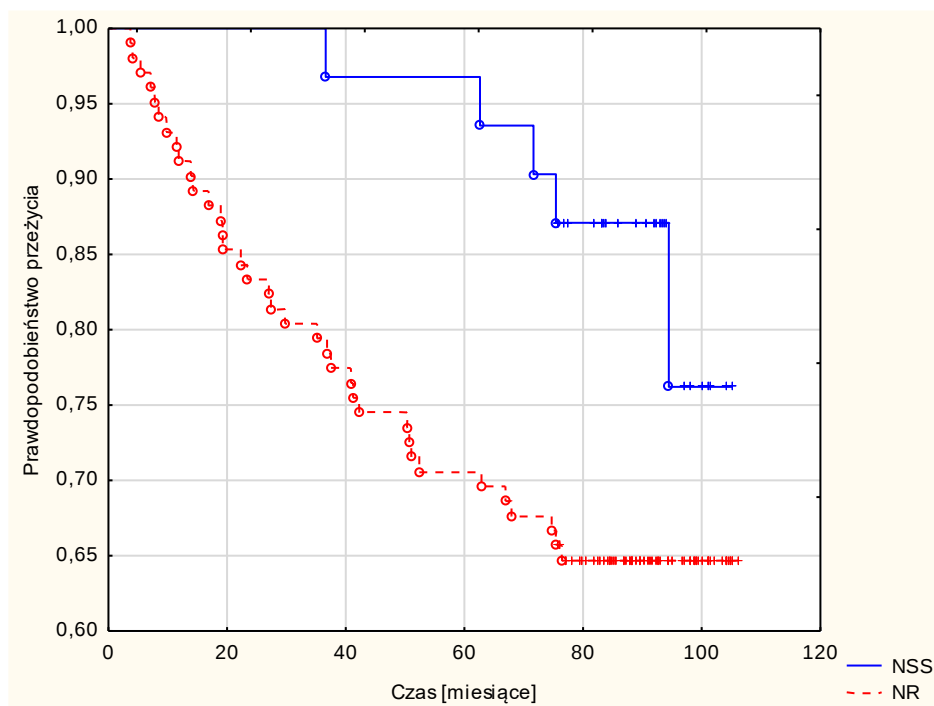
5.1.11 Zgony

Spośród 135 pacjentów włączonych do badania u 133 ustalono czy pacjent żyje. 41 osób zmarło. Przyczyny zgonów badanych pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

przyczyna zgonu	liczba zgonów	NSS	NR
RCC	14	0	14
rak tarczycy	1	0	1
rak płuca	2	1	1
SARS-CoV-2	1	1	0
zapalenie płuc	1	0	1
powikłania po protezowaniu dróg żółciowych	1	0	1
zwał mięśnia sercowego	1	0	1
udar mózgu	3	0	3
nieznana	17	3	14

Tabela 12 Przyczyny zgonów badanych pacjentów.

Na poniższym wykresie Kaplana-Meiera przedstawiono porównanie przeżycia całkowitego (overall survival, OS) po zabiegu NR i NSS. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w OS po zabiegu NR i NSS ($p=0,012$).



Wykres 9 Porównanie OS po NR i NSS.

5.1.12 Zbiorcza charakterystyka pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych

W tabeli poniżej zbiorczo przedstawiono obecność objawów RCC, stadium zaawansowania w chwili rozpoznania, wystąpienie wznowy lub zgon w badanej grupie w poszczególnych grupach wiekowych.

wiek	objawy		zgony	wznowy	stadium zaawansowania					
	+	-			pT1a	pT1b	pT2a	pT2b	pT3a	pT3b
36-45	7	1	1	4	2	2	1	1	5	0
46-55	6	13	6	6	7	4	3	1	8	1
56-65	15	16	14	10	13	11	3	0	12	2
66-75	4	23	13	3	16	7	1	0	16	0
76-85	2	7	7	1	6	2	0	0	4	0
86-95	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0

Tabela 13 Zbiorcza charakterystyka pacjentów w poszczególnych grupa wiekowych.

5.2 Charakterystyka guzów

5.2.1 Rozpoznane raka nerkowokomórkowego

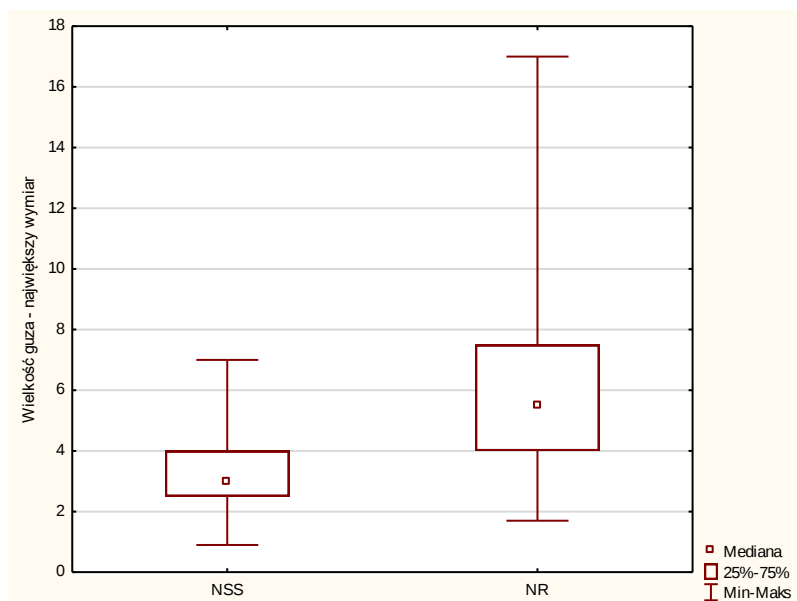
Rozpoznano 118 ccRCC (87%) – 88 mężczyzn i 30 kobiet, 12 pRCC (8,9%) – 10 mężczyzn i 2 kobiety oraz 5 chRCC (3,7%) – 3 mężczyzn i 2 kobiety.

typ histologiczny RCC	ogółem	liczba mężczyzn	liczba kobiet
ccRCC	118	88	30
pRCC	12	10	2
chRCC	5	3	2

Tabela 14 Charakterystyka rozpoznań histopatologicznych pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu NR lub NSS.

5.2.2 Wielkość guza

Dla NSS wielkość guza (największy wymiar) wynosiła $3,23\text{cm} \pm 1,44$ (min. 0,9cm, max. 7cm), a dla NR $6,19\text{cm} \pm 2,93$ (min. 1,7cm, max. 17cm). Wielkość guza różniła się istotnie statystycznie ($p < 0,001$).



Wykres 10 Wielkość guza (największy wymiar) w grupach NSS i NR.

5.2.3 Pozytywne marginesy chirurgiczne

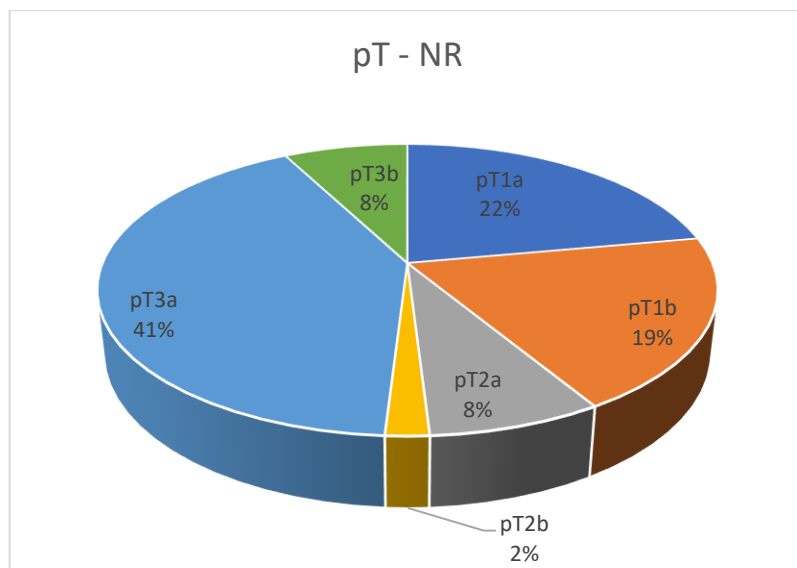
PSM występowały u 5 pacjentów po zabiegu NR (5 pacjentów na 104 poddanych zabiegowi NR, co stanowi 4,81%) i u 19 pacjentów po zabiegu NSS (19 pacjentów na 31 poddanych zabiegowi NSS, co stanowi 61,29%). Po zabiegu NSS z PSM zmarło 3 pacjentów – 1 pacjent z powodu raka płuca (71,6 miesięcy po operacji) oraz 2 pacjentów, u których nie ustalono bezpośredniej przyczyny zgonu, odpowiednio 36,6 i 62,6 miesięcy po operacji. Wśród pacjentów po NR z PSM zmarł 1 pacjent – 42 miesiące po operacji z powodu udaru mózgu.

5.2.4 Ocena pT

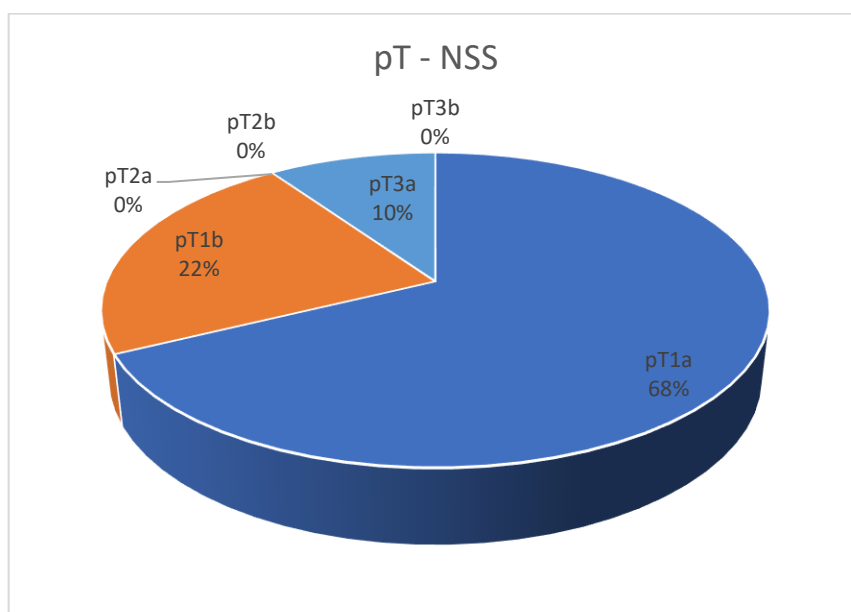
Spośród pacjentów, którzy zostali poddani NR 23 (22%) miało RCC w stopniu zaawansowania pT1a, 20 (19%) w stopniu pT1b, 8 (8%) w stopniu pT2a, 2 (2%) w stopniu pT2b, 43 (41%) w stopniu pT3a oraz 8 (8%) w stopniu pT3b. Spośród pacjentów po NR w stopniu pT3a – 8 pacjentów miało guz do 4cm, 23 pacjentów powyżej 4cm, ale nie więcej niż 7cm, 10 pacjentów powyżej 7 cm, ale nie więcej niż 10 cm i 5 pacjentów miało guza powyżej 10 cm. W grupie pacjentów NSS 21 (68%) pacjentów miało RCC w stopniu pT1a, 7 (22%) w stopniu pT1b oraz 3 (20%) w stopniu pT3a.

pT	NR	NSS
pT1a	23	21
pT1b	20	7
pT2a	8	0
pT2b	2	0
pT3a	43	3
pT3b	8	0

Tabela 15 Liczba pacjentów w poszczególnych stopniach zaawansowania histopatologicznego RCC.



Wykres 11 Odsetkowy udział poszczególnych stopni zaawansowania histopatologicznego RCC w badanej grupie (NR).



Wykres 12 Odsetkowy udział poszczególnych stopni zaawansowania histopatologicznego RCC w badanej grupie (NSS).

5.2.5 Ocena w klasyfikacji Fuhrmana

Ocena histopatologiczna obejmowała ocenę w klasyfikacji Fuhrmana. W grupie NR stopień zróżnicowania G1 odnotowano u 19 (18,6%) pacjentów, G2 u 48 (47,1%), G3 u 30 (29,4%), a G4 u 5 (4,9%) pacjentów. W grupie NSS zaobserwowano 12 (38,7%) pacjentów w stopniu zróżnicowania nowotworu G1, 10 (32,3%) w stopniu G2, 8 (25,8%) w stopniu G3 oraz 1 (3,2%) pacjenta w stopniu G4.

stopień klasyfikacji Fuhrmana	NR	NSS
G1	19 (18,6%)	12 (38,7%)
G2	48 (47,1%)	10 (32,3%)
G3	30 (29,4%)	8 (25,8%)
G4	5 (4,9%)	1 (3,2%)

Tabela 16 Stopień złośliwości histologicznej.

5.2.6 Histopatologiczne elementy prognostyczne

Spośród histopatologicznych elementów prognostycznych RCC w grupie NR komponenta sarkomatoidalna występowała u 2 (1,9%) pacjentów, martwica u 6 (5,8%) pacjentów, wylewy krwiste u 14 (13,5%) pacjentów, inwazja naczyń 31 (29,8%) pacjentów, naciek na tkankę tłuszczową u 46 (44,2%) pacjentów, a naciek na układ zbiorczy u 3 (2,9%) pacjentów. W grupie NSS martwica wystąpiła u 1 (3,2%) pacjenta, wylewy krwiste u 3 (9,7%) pacjentów, a naciek na tkankę tłuszczową u 3 (9,7%) pacjentów. Nie odnotowano komponenty sarkomatoidalnej, inwazji naczyń oraz nacieku na układ zbiorczy w grupie NSS.

element prognostyczny RCC	NR	NSS
komponenta sarkomatoidalna	2 (1,9%)	0
martwica	6 (5,8%)	1 (3,2%)
wylewy krwiste	14 (13,5%)	3 (9,7%)
inwazja naczyń	31 (29,8%)	0
naciek na tkankę tłuszczową	46 (44,2%)	3 (9,7%)
naciek na układ zbiorczy	3 (2,9%)	0

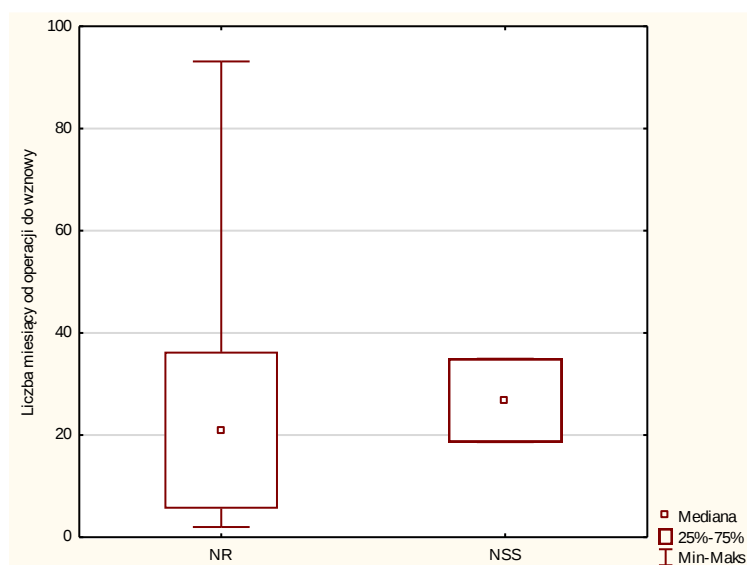
Tabela 17 Występowanie histopatologicznych elementów prognostycznych RCC.

5.3 Wznowy

5.3.1 Rodzaj zabiegu

U 20 pacjentów potwierdzono wystąpienie wznowy onkologicznej. U 2 po NSS (9,5%) i 18 po NR (24%). U 4 pacjentów w dniu operacji NR występowała zaawansowana choroba nowotworowa, która wymagała leczenia uzupełniającego w postaci chemioterapii. Nie stwierdzono istotnie statystycznie zależności pomiędzy rodzajem wykonanego zabiegu a wystąpieniem wznowy ($p=0,254$).

Średni RFS wynosił dla NSS $26,79 \pm 11,55$ miesięcy (min. 18,63, max 34,95), a dla NR $26,37 \pm 24,89$ miesięcy (min. 2, max 93). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy RFS w zależności od sposobu przeprowadzenia resekcji guza ($p=0,659$).



Wykres 13 RFS dla NR i NSS.

5.3.2 Cechy charakterystyczne badanej grupy

5.3.2.1 Płeć

Wznowa wystąpiła u 20 badanych (20,8%), 15 mężczyzn (21,7%) i 5 kobiet (18,5%). W całej grupie nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy płcią a wystąpieniem wznowy ($p=0,727$).

W grupie po NR wznowa wystąpiła u 18 pacjentów (24%), 5 kobiet (21,7%) i 13 mężczyzn (25%). Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy płcią a wystąpieniem wznowy po NR ($p=0,760$).

W grupie po NSS wznowa wystąpiła u 2 pacjentów (9,5%), 2 mężczyzn (11,8%). Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy płcią a wystąpieniem wznowy po NSS ($p=0,822$).

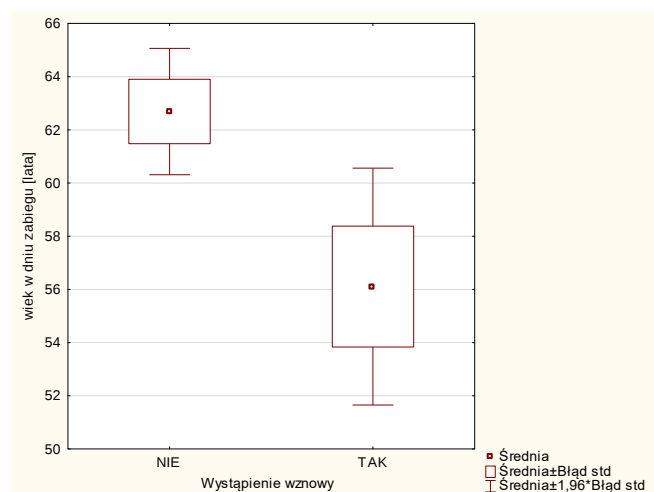
5.3.2.2 Wiek

Występowanie wznów w poszczególnych kategoriach wiekowych przedstawiono w poniższej tabeli.

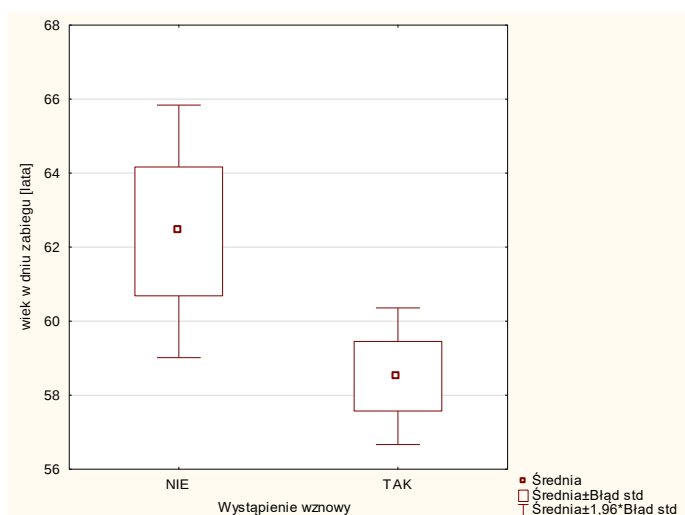
wiek w dniu operacji	liczba pacjentów ze wznową		
	cała grupa	NR	NSS
36-45	4	4	0
46-55	4	4	0
56-65	9	7	2
66-75	2	2	0
76-85	1	1	0

Tabela 18 Struktura wieku u pacjentów z rozpoznaną wznową.

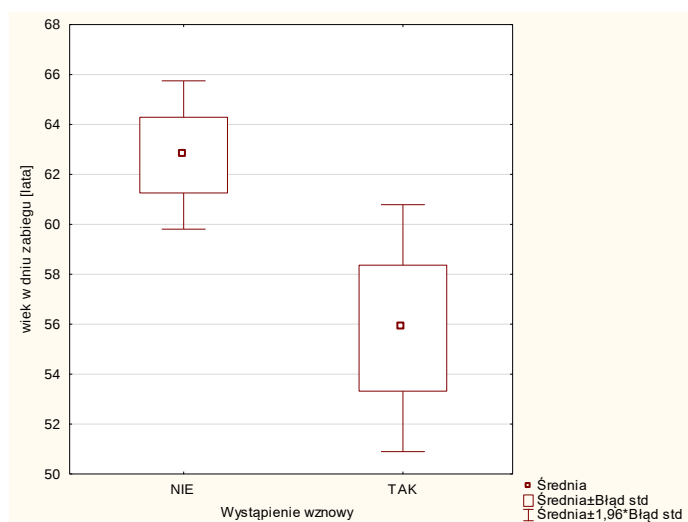
Wiek pacjentów w dniu operacji był istotnie statystycznie niższy w grupie pacjentów, u których wystąpiła wznowa ($56,11 \text{ lat} \pm 10,16$ vs $62,71 \text{ lat} \pm 10,57$; $p=0,016$). Analizując osobno grupy pacjentów NR i NSS stwierdzono, że u pacjentów ze wznową po NR wiek w dniu operacji był istotnie statystycznie niższy ($55,84 \text{ lat} \pm 10,70$ vs. $62,78 \text{ lat} \pm 11,45$; $p=0,025$). Natomiast po NSS wiek w dniu operacji był niższy, ale nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy wieku ($58,51 \text{ lat} \pm 1,33$ vs. $62,43 \text{ lat} \pm 7,59$; $p=0,072$).



Wykres 14 Wiek w dniu operacji w zależności od wystąpienia wznowy dla całej grupy.



Wykres 15 Wiek w dniu operacji w zależności od wystąpienia wznowy dla NSS.



Wykres 16 Wiek w dniu operacji w zależności od wystąpienia wznowy dla NR

5.3.2.3 Objawy kliniczne

Wznowa wystąpiła u 8 pacjentów bez objawów klinicznych RCC (13,3%) i 9 pacjentów z objawami (28,1%). Nie stwierdzono istotnie statystycznie zależności pomiędzy występowaniem objawów klinicznych a wystąpieniem wznowy dla całej grupy ($p=0,219$).

W grupie NR wznowa wystąpiła u 6 pacjentów bez objawów (13,3%) i 9 z objawami (34,6%). Stwierdzono istotnie statystycznie zależność pomiędzy występowaniem objawów a wystąpieniem wznowy ($p=0,034$).

W grupie NSS wznowa wystąpiła u 2 pacjentów bez objawów (13,3%), natomiast nie stwierdzono wznowy u pacjentów z objawami klinicznymi. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności dla grupy NSS ($p=0,347$).

Dla pacjentów NR i NSS nie stwierdzono istotnie statystycznie zależności pomiędzy występowaniem objawów a wznową w grupie kobiet ($p=0,150$), a także w grupie mężczyzn ($p=0,220$).

5.3.2.4 Palenie tytoniu

Wznowa wystąpiła u 6 osób niepalących (10,3%) i 11 palaczy (33,3%). W całej grupie nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy paleniem a wystąpieniem wznowy ($p=0,654$).

W grupie pacjentów po NR wznowa wystąpiła u 10 palących (20%) i 5 (31,3%) osób niepalących. W grupie po NR nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy paleniem a wystąpieniem wznowy ($p=0,720$).

W grupie pacjentów po NSS wznowa wystąpiła u 1 palącego (7,7%) i 1 niepalącego (14,3%). W grupie po NSS nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy paleniem a wystąpieniem wznowy ($p=0,755$).

5.3.2.5 Choroby współistniejące

5.3.2.5.1 Otyłość

Dla całej grupy, u której wystąpiła wznowa BMI wynosiło $27,62\text{kg/m}^2 \pm 3,81$ (min. 20,03, max. 33,90). W całej grupie nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w wartościach BMI pomiędzy pacjentami z wznową i bez ($p=0,084$). BMI u pacjentów poddanych NSS, u których wystąpiła wznowa wynosiło $27,75\text{kg/m}^2 \pm 3,6$ (min. 25,21, max. 30,3). BMI pacjentów poddanych NR, u których wystąpiła wznowa wynosiło

27,6kg/m²±3,95 (min. 20,03, max. 33,9). Analizując oddzielnie zabiegi NR i NSS również nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w wartościach BMI u pacjentów z i bez wznowy (dla NR p=0,714, dla NSS p=0,952).

5.3.2.5.2 Nadciśnienie tętnicze

Wznowa wystąpiła u 10 pacjentów obciążonych HA (16,1%) i 7 bez HA (23,3%). Dla całej grupy badanej nie zaobserwowano istotnej statystycznie zależności pomiędzy wystąpieniem wznowy a występowaniem HA (p=0,404).

W grupie pacjentów po NR wznowa wystąpiła u 8/46 badanych z HA (8 pacjentów ze wznową po NR wśród 46 pacjentów z HA, co stanowi 17,4%) i 7/25 bez HA (7 pacjentów ze wznową po NR wśród 25 pacjentów bez HA, co stanowi 28%). Nie obserwowano istotnej statystycznie zależności pomiędzy wystąpieniem wznowy a występowaniem HA dla pacjentów po NR (p=0,296).

W grupie pacjentów po NSS wznowa wystąpiła u 2/16 pacjentów z HA (2 pacjentów ze wznową po NSS wśród 16 pacjentów z HA, co stanowi 12,5%), nie obserwowano wznowy u pacjentów bez nadciśnienia tętniczego. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy wystąpieniem wznowy a występowaniem HA dla pacjentów po NSS (p=0,406).

5.3.2.5.3 Cukrzyca

Wznowę obserwowano wyłącznie u pacjentów niechorujących na DM (17 osób, 23%). Wystąpiła ona u 15 pacjentów poddanych NR (27,8%) i 2 pacjentów po NSS (50%). Stwierdzono, że istnieje statystycznie istotna zależność w pomiędzy brakiem DM, a wystąpieniem wznowy dla całej grupy (p=0,013) oraz dla NR (p=0,013), natomiast nie stwierdzono istotnie statystycznie zależności w grupie NSS (p=0,471).

5.3.2.5.4 Inne nowotwory

U pacjentów, u których wystąpiła wznowa, dodatni wywiad w kierunku innego nowotworu miało 2 pacjentów (1 pacjent po NR i 1 po NSS). Nie stwierdzono istotności statystycznej pomiędzy dodatnim osobniczym wywiadem onkologicznym a wystąpieniem wznowy, zarówno w całej badanej grupie jak i analizując osobno NSS i NR (p odpowiednio 0,193, 0,716, 0,611).

5.3.2.6 Wywiad rodzinny

5.3.2.6.1 Rak nerkowokomórkowy

Dodatni wywiad rodzinny w kierunku RCC stwierdzono u 8 pacjentów. U 2 pacjentów wystąpiła wznowa (2 z NR, 0 z NSS), a u 6 nie stwierdzono wznowy (5 z NR, 1 z NSS). Nie stwierdzono istotnej statystycznej zależności w całej grupie ($p=0,619$), po NR ($p=0,611$) i po NSS ($p=0,740$).

5.3.3 Charakterystyka guzów

5.3.3.1 Wielkość guza

Stwierdzono, że największy wymiar guza był istotnie statystycznie większy u pacjentów, u których wystąpiły wznowy. Obserwacja była potwierdzona w całej analizowanej grupie ($7,46\text{cm}\pm 3,46$ vs. $4,96\text{cm}\pm 2,50$, $p=0,001$), a także w grupie NR ($7,73\text{cm}\pm 3,55$ vs. $5,62\text{cm}\pm 2,44$, $p=0,016$) i NSS ($5\text{cm}\pm 0$ vs. $2,96\text{cm}\pm 1,35$, $p=0,047$).

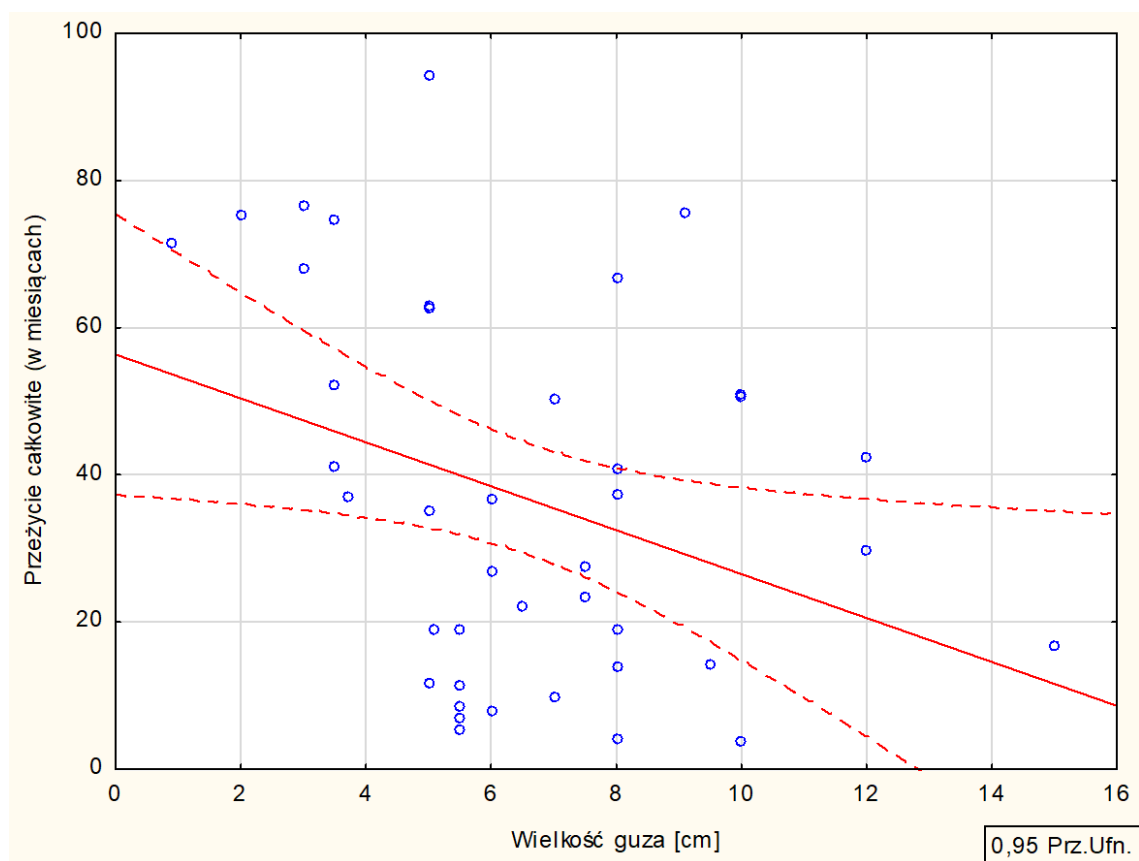
	Wielkość guza					
	NR i NSS		NR		NSS	
Wznowa	$7,46\pm 3,46$ cm	$p=0,001$	$7,73\pm 3,55$ cm	$p=0,016$	5 ± 0 cm	$p=0,047$
Brak wznowy	$4,96\pm 2,50$ cm		$5,62\pm 2,44$ cm		$2,96\pm 1,35$ cm	

Tabela 19 Wielkość guza a wystąpienie wznowy.

Oceniono, że występuje zależność pomiędzy wielkością guza, a RFS i OS. Stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy wielkością guza a OS dla całej badanej grupy ($p=0,031$). W pozostałych analizach nie stwierdzono istotnej statystycznej zależności. Nie analizowano zależności pomiędzy wielkością guza a RFS po NSS z powodu niewystarczającej ilości danych.

	cała grupa		NR		NSS	
	wsp. korelacji	wartość p	wsp. korelacji	wartość p	wsp. korelacji	wartość p
wielkość guza – OS	$R=-0,338$	$p=0,031$	$R=-0,164$	$p=0,338$	$R=-0,462$	$p=0,434$
wielkość guza – RFS	$R=-0,237$	$p=0,314$	$R=-0,215$	$p=0,392$	n.b.	n.b.

Tabela 20 Ocena zależności pomiędzy wielkością guza a OS i RFS.
(n.b. – nie badano)



Wykres 17 Zależność OS od wielkości guza.

5.3.3.2 Dodatnie marginesy chirurgiczne

U pacjentów po NSS z PSM nie zaobserwowano wystąpienia wznowy RCC. U pacjentów po NR z PSM zaobserwowano wystąpienie 1 wznowy choroby nowotworowej (po 36 miesiącach) – pacjent odmówił rozpoczęcia leczenia uzupełniającego ze względu na działania niepożądane przyjmowania chemioterapii.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy PSM a wystąpieniem wznowy zarówno dla całej grupy ($p=0,141$) jak i w przypadku NR ($p=0,962$) ani NSS ($p=0,119$).

5.3.3.3 Stopień zaawansowania pT

Wznowa wystąpiła u 1 pacjenta w stopniu zaawansowania pT1a, u 3 pacjentów pT1b, u 1 pacjenta pT2a, u 1 pacjenta pT2b, u 10 pacjentów pT3a i u 4 pacjentów pT3b. Stwierdzono istotnie statystycznie istotną zależność pomiędzy stopniem zaawansowania (pT1a-pT2b vs. pT3a-pT3b) a wystąpieniem wznowy dla całej grupy ($p<0,001$) oraz dla grupy NR ($p=0,006$) i grupy NSS ($p=0,040$).

stopień zaawansowania	liczba pacjentów ze wznową		
	cała grupa	NR	NSS
pT1a	1	1	0
pT1b	3	2	1
pT2a	1	1	0
pT2b	1	1	0
pT3a	10	9	1
pT3b	4	4	0

Tabela 21 Liczba pacjentów ze wznową w poszczególnych stopniach zaawansowania histopatologicznego.

5.3.3.4 Skala Fuhrmana

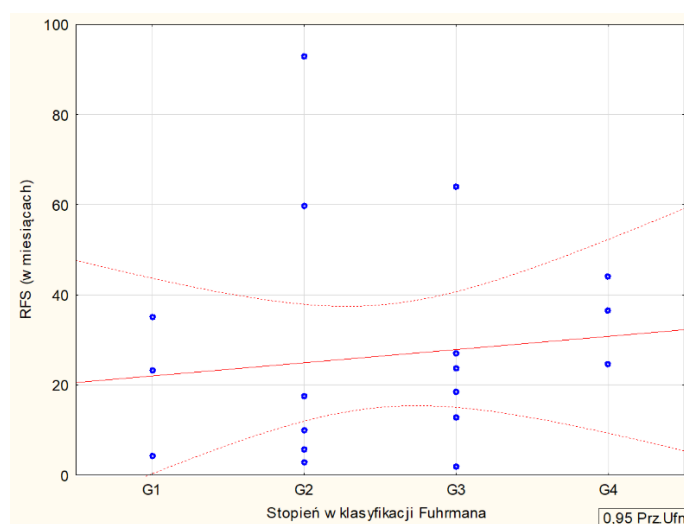
W całej grupie wznowa wystąpiła u 3/20 (15%) pacjentów w stopniu G1 wg klasyfikacji Fuhrmana, 7/44 (15,9%) w G2, 7/25 (28%) w G3 i 3/5 (60%) w G4. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między wystąpieniem wznowy, a stopniem wg klasyfikacji Fuhrmana (G1G2 vs. G3G4) $p=0,051$.

W grupie NR wznowa wystąpiła u 2/14 (14,3%) pacjentów w stopniu G1 wg klasyfikacji Fuhrmana, 7/36 (19,4%) w G2, 6/19 (31,6%) w G3 i 3/4 (75%) w G4.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między wystąpieniem wznowy, a stopniem wg klasyfikacji Fuhrmana (G1G2 vs. G3G4) $p=0,052$.

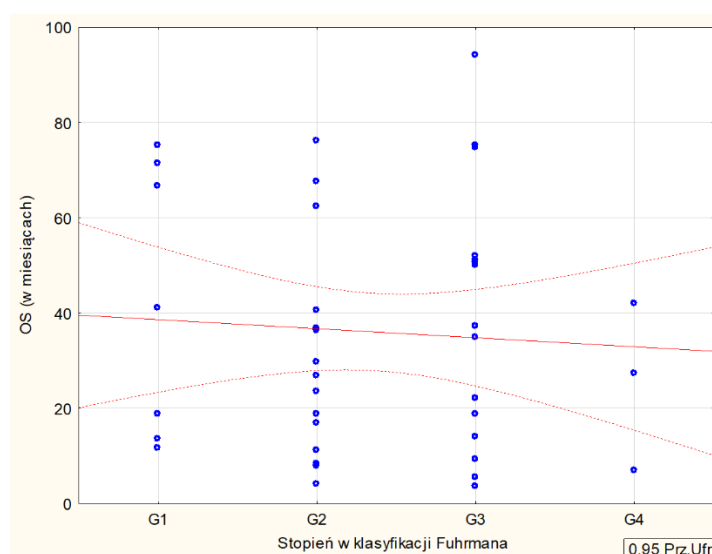
W grupie NSS wznowa wystąpiła u 1/6 (16,7%) pacjentów w stopniu G1 wg klasyfikacji Fuhrmana, 0/8 w G2, 1/6 (16,7%) w G3 i 0/1 w G4. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między wystąpieniem wznowy, a stopniem wg klasyfikacji Fuhrmana (G1G2 vs. G3G4) $p=0,599$.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy RFS a stopniem w klasyfikacji Fuhrmana ($p=0,236$).



Wykres 18 Zależność RFS od stopnia w klasyfikacji Fuhrmana.

W badaniu nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy OS a stopniem w klasyfikacji Fuhrmana ($p=0,783$).



Wykres 19 Zależność OS od stopnia w klasyfikacji Fuhrmana.

5.3.3.5 Histopatologiczne czynniki prognostyczne

Sprawdzono występowanie zależności pomiędzy poszczególnymi histopatologicznymi czynnikami prognostycznymi a wystąpieniem wznowy. Stwierdzono występowanie istotnej statystycznie zależności pomiędzy wystąpieniem wznowy a MVI w całej grupie ($p<0,001$) i grupie NR ($p<0,001$), a także naciekiem na tkankę tłuszczową w całej grupie ($p=0,045$) oraz grupie NR ($p=0,036$) i NSS ($p=0,040$). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

		cała grupa			NR			NSS		
		wznowa		wartość p	wznowa		wartość p	wznowa		wartość p
		TAK	NIE		TAK	NIE		TAK	NIE	
MVI (inwazja naczyń)	TAK	10	9	p<0,001	10	9	p<0,001	-	-	n.b.
	NIE	10	67		8	48		2	19	
komponenta sarkomatoidalna	TAK	1	0	p=0,050	1	0	p=0,073	-	-	n.b.
	NIE	19	76		17	57		2	19	
martwica	TAK	2	2	p=0,142	2	2	p=0,211	0	0	p=1,000
	NIE	18	74		16	55		2	19	
wylewy krwiste	TAK	5	9	p=0,138	5	6	p=0,071	0	3	p=0,543
	NIE	15	67		13	51		2	16	
naciek na tk. tłuszczową	TAK	12	20	p=0,045	11	19	p=0,036	1	1	p=0,040
	NIE	8	56		7	38		1	18	
naciek na układ zbiorczy	TAK	1	1	p=0,305	1	1	p=0,383	-	-	n.b.
	NIE	19	75		17	56		2	19	

Tabela 22 Zależność histopatologicznych czynników prognostycznych na występowanie wznowy RCC.
(n.b. – nie badano)

5.3.4 Charakterystyka liczbowa pacjentów z poszczególnymi czynnikami ryzyka raka nerkowokomórkowego

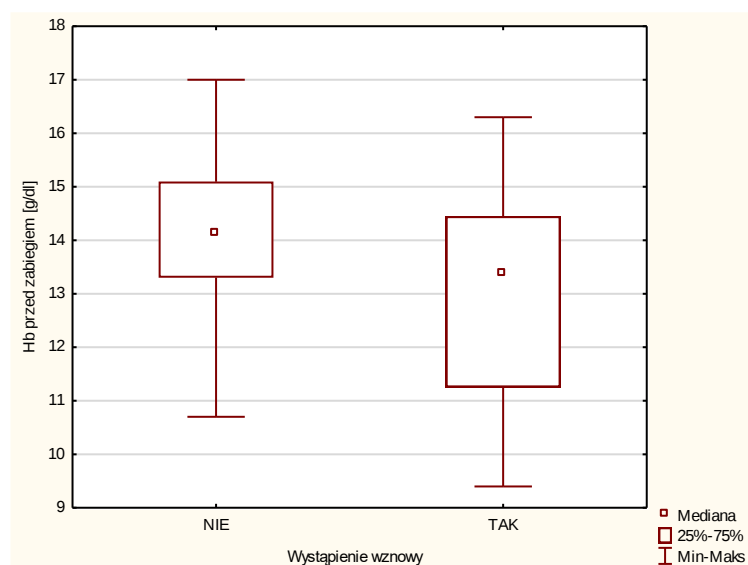
		cała grupa			NR			NSS		
		wznowa		wartość p	wznowa		wartość p	wznowa		wartość p
		TAK	NIE		TAK	NIE		TAK	NIE	
płeć	K	5	22	p=0,727	5	18	p=0,760	0	4	p=0,822
	M	15	54		13	39		2	15	
palenie	TAK	11	22	p=0,654	10	40	p=0,72	1	12	p=0,757
	NIE	6	52		5	16		1	6	
HA	TAK	10	52	p=0,404	8	38	p=0,296	2	14	p=0,406
	NIE	7	23		7	18		0	5	
DM	TAK	0	17	p=0,013	0	17	p=0,014	0	15	p=0,471
	NIE	17	54		15	39		2	4	
wywiad rodzinny RCC	TAK	2	6	p=0,619	2	5	p=0,611	0	1	p=0,740
	NIE	15	69		13	51		2	18	
inne nowotwory pacjenta	TAK	2	20	p=0,193	1	13	p=0,152	1	7	p=0,716
	NIE	15	55		14	43		1	12	
objawy	TAK	9	23	p=0,219	9	17	p=0,034	0	6	p=0,347
	NIE	8	52		6	39		2	13	
wywiad rodzinny innych nowotworów	TAK	6	33	p=0,484	5	23	p=0,586	1	10	p=0,881
	NIE	11	41		10	33		1	8	
pT	pT1a	1	15	pT1a-pT2b	1	7	pT1a-pT2b	0	8	pT1a-pT2b
	pT1b	3	18	vs.	2	15	vs.	1	3	vs.
	pT2a	1	5	pT3a-pT3b	1	5	pT3a-pT3b	0	0	pT3a-pT3b
	pT2b	1	1	p<0,001	1	1	p=0,006	0	0	p=0,040
	pT3a	10	21		9	20		1	1	
	pT3b	4	0		4	0		0	0	
stopień w klasyfikacji Fuhrmana	G1	3	17	G1G2	2	12	G1G2	1	5	G1G2
	G2	7	37	vs	7	29	vs	0	8	vs
	G3	7	18	G3G4	6	13	G3G4	1	5	G3G4
	G4	3	2	p=0,051	3	1	p=0,052	0	1	p=0,599
margines	dodatni	1	14	p=0,141	1	3	p=0,961	0	11	p=0,119
	ujemny	19	62		17	54		2	8	

Tabela 23 Charakterystyka liczbowa pacjentów z poszczególnymi czynnikami ryzyka z i bez wznowy RCC.

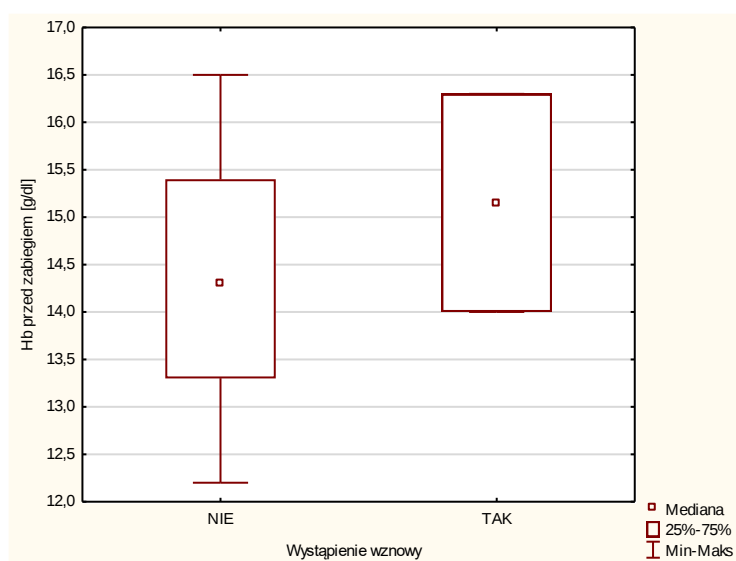
5.4 Analiza czynników prognostycznych wznowy

5.4.1 Niedokrwistość

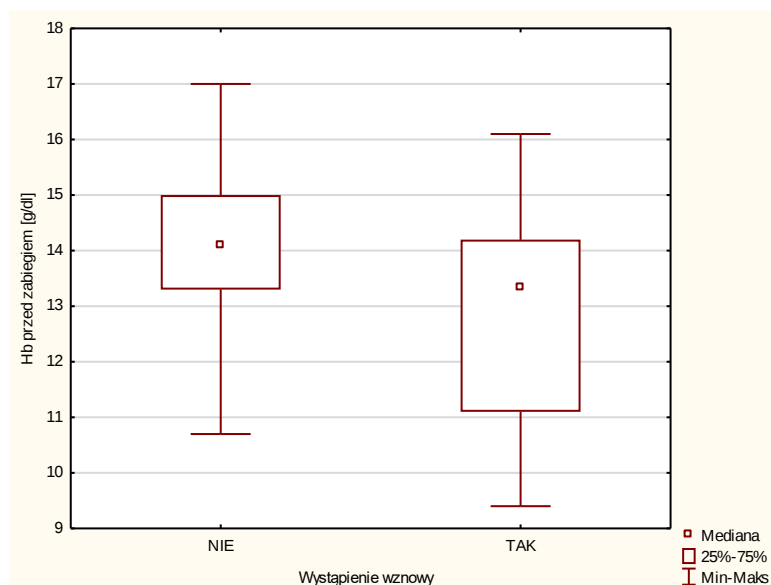
Dla całej grupy stwierdzono istotną statystycznie różnicę w stężeniu Hb przedoperacyjnej dla pacjentów z wystąpieniem wznowy i bez jej wystąpienia ($13,12[\text{g/dl}]; \pm 1,99$ vs. $14,1[\text{g/dl}]; \pm 1,32$; $p=0,045$). Wartości Hb u pacjentów, u których wystąpiła wznowa były istotnie statystycznie niższe. Dla pacjentów z grupy NSS takiej różnicy statystycznej nie stwierdzono ($15,15[\text{g/dl}]; \pm 1,63$ vs. $14,38[\text{g/dl}]; \pm 1,24$; $p=0,472$), natomiast potwierdziła się ona w grupie NR ($12,90[\text{g/dl}]; \pm 1,93$ vs. $14,0[\text{g/dl}]; \pm 1,34$; $p=0,027$).



Wykres 20 Stężenie Hb przed operacją a wystąpienie wznowy.



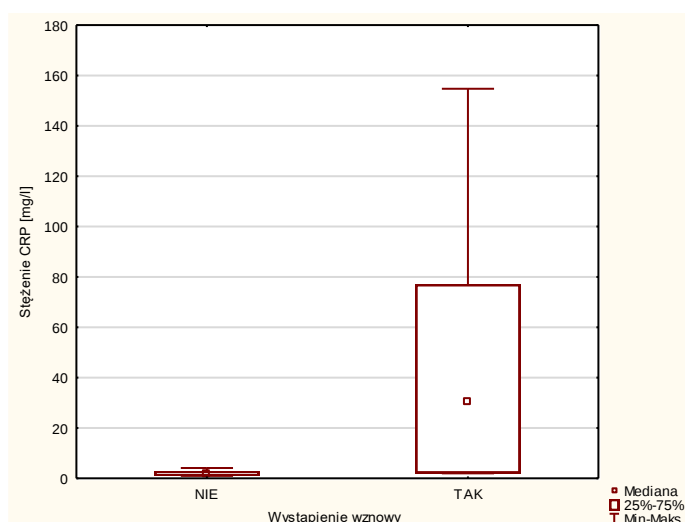
Wykres 21 Stężenie Hb przed operacją NSS a wystąpienie wznowy.



Wykres 22 Stężenie Hb przed operacją nefrektomii a wystąpienie wznowy.

5.4.2 Stężenie CRP

Stężenie CRP przed operacją dla całej grupy było istotnie statystycznie wyższe u pacjentów, u których wystąpiła wznowa ($51,9[\text{mg/l}] \pm 54,17$ vs. $1,99[\text{mg/l}] \pm 1,01$; $p=0,004$). Dla grupy NR również stwierdzono istotnie statystycznie wyższe wartości stężenia CRP u pacjentów ze wznową ($51,9[\text{mg/l}] \pm 54,17$ vs. $2,01[\text{mg/l}] \pm 1,05$; $p=0,005$). Natomiast w grupie poddanej NSS stężenie CRP nie było analizowane z powodu niepełnych danych (brak pacjentów z oznaczonym CRP przed NSS, u których wystąpiła wznowa).

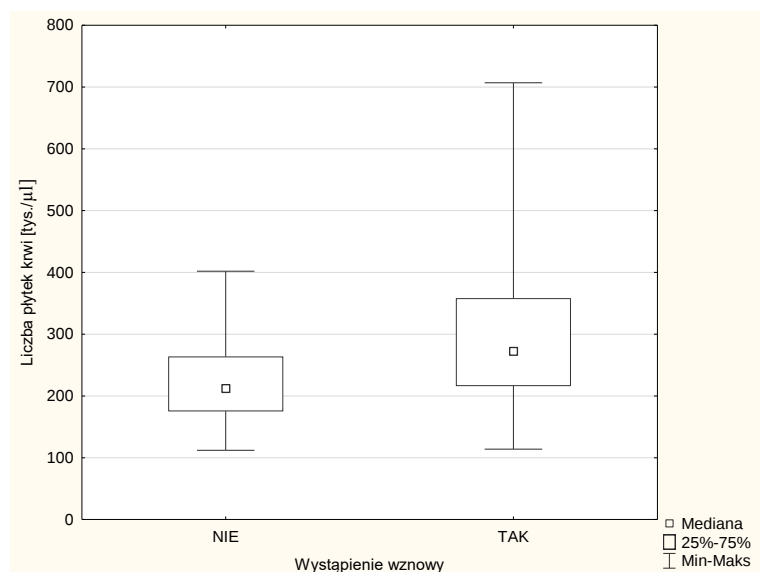


Wykres 23 Stężenie CRP przed zabiegiem nefrektomii a wystąpienie wznowy.

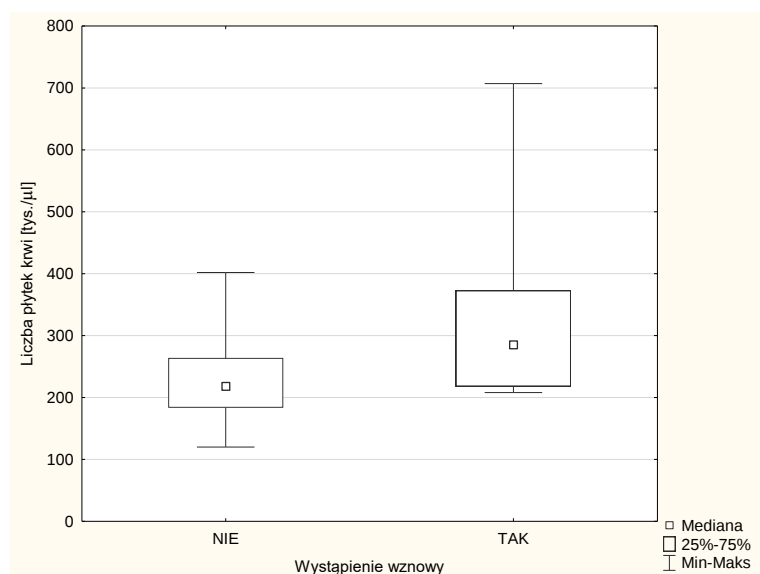
5.4.3 Liczba płytek krwi

PLT przed zabiegiem była istotnie statystycznie wyższa u pacjentów ze wznową zarówno w całej grupie ($312,5[\text{tys.}/\mu\text{l}]\pm 151,2$ vs. $222,5[\text{tys.}/\mu\text{l}]\pm 58,4$; $p=0,003$), jak i w grupie po NR ($332,4[\text{tys.}/\mu\text{l}]\pm 146$ vs. $227,2[\text{tys.}/\mu\text{l}]\pm 58,7$; $p<0,001$).

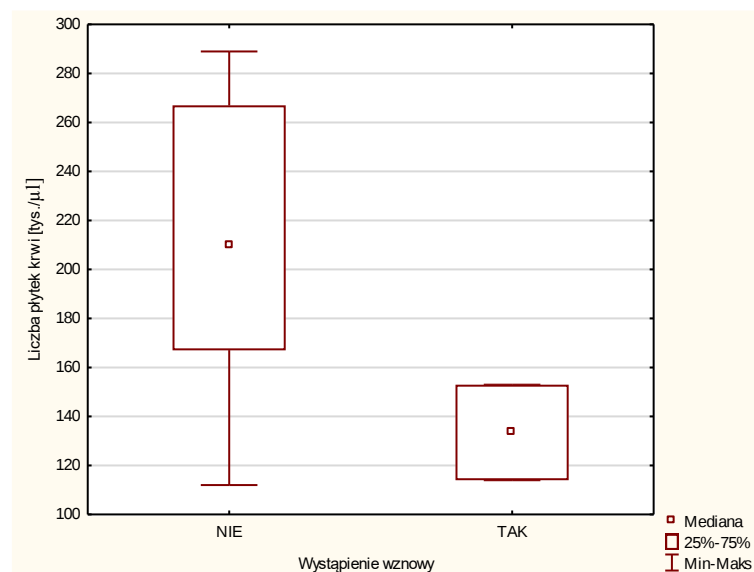
W grupie po NSS nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy liczby PLT u pacjentów z i bez wznowy ($133,5[\text{tys.}/\mu\text{l}]\pm 27,6$ vs. $208,8[\text{tys.}/\mu\text{l}]\pm 56,8$; $p=0,106$).



Wykres 24 PLT a wystąpienie wznowy dla całej grupy.



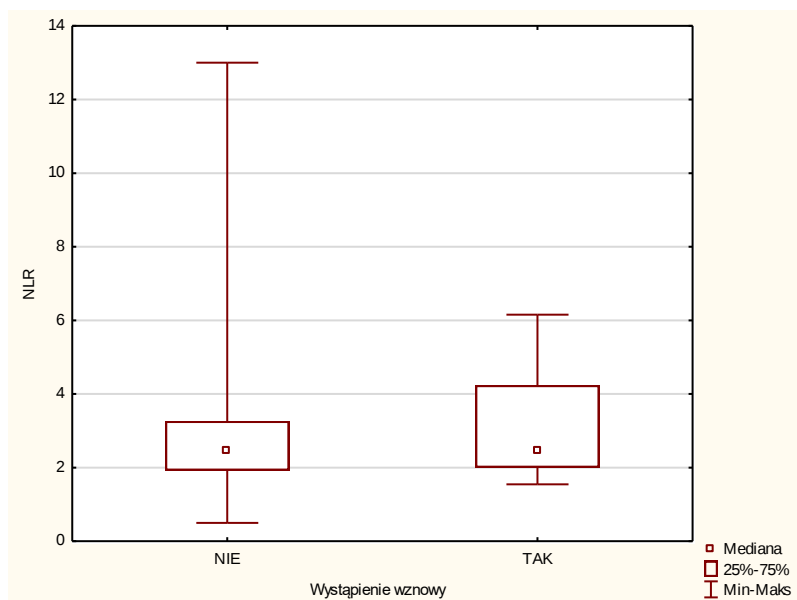
Wykres 25 PLT a wystąpienie wznowy dla NR.



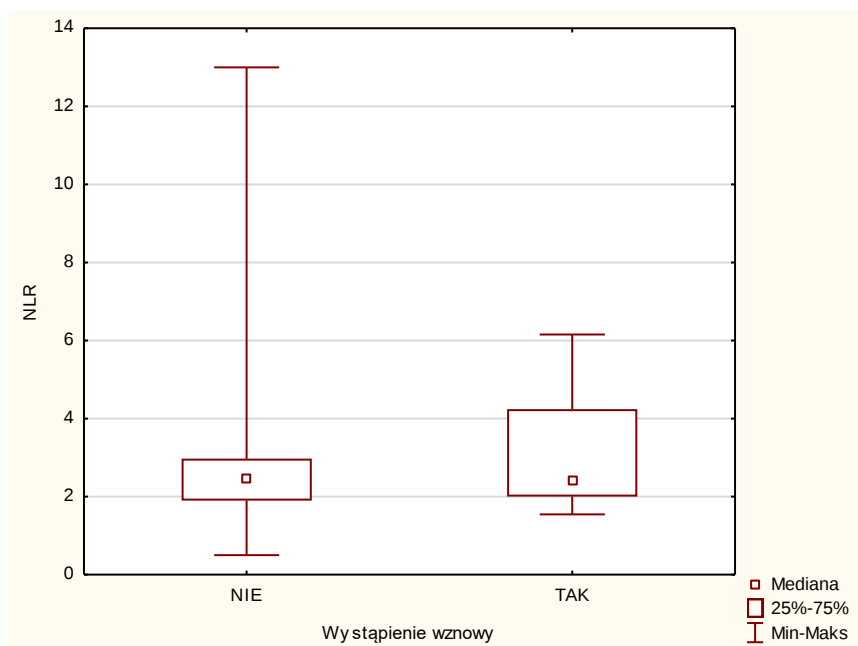
Wykres 26 PLT a wystąpienie wznowy dla NSS.

5.4.4 Wskaźnik neutrofile-limfocyty

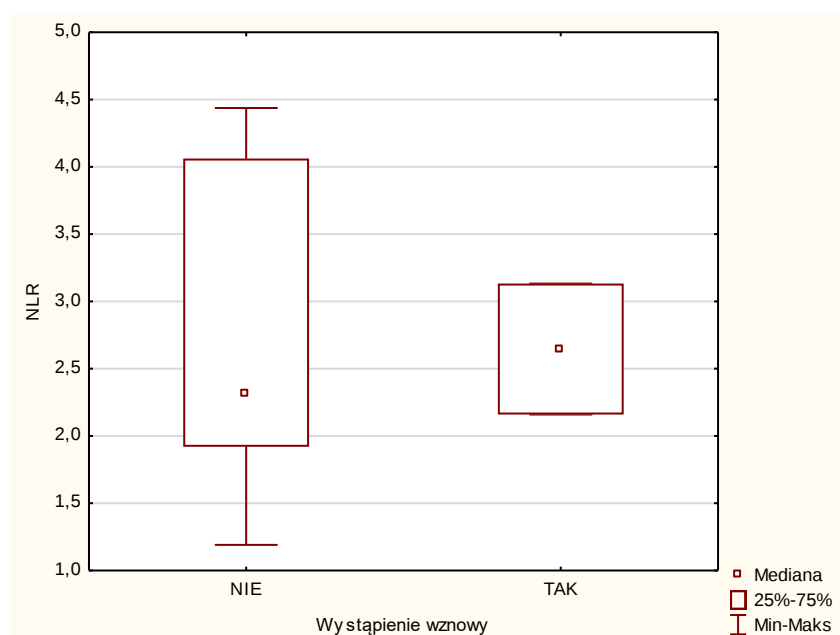
Nie stwierdzono istotnie statystycznie zależności pomiędzy wartością wskaźnika NLR a wystąpieniem wznowy dla całej grupy ($3,03 \pm 1,33$ vs. $2,79 \pm 1,70$; $p=0,541$), a także analizując osobno grupy NR ($3,07 \pm 1,39$ vs. $2,79 \pm 1,87$; $p=0,331$) i NSS ($2,65 \pm 0,69$ vs. $2,82 \pm 1,12$; $p=0,952$).



Wykres 27 Wskaźnik NLR a wystąpienie wznowy dla całej grupy.



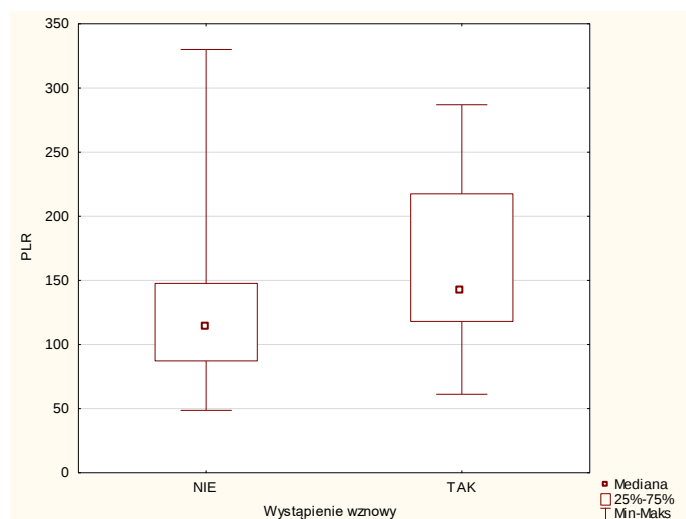
Wykres 28 Wskaźnik NLR a wystąpienie wznowy dla grupy NR.



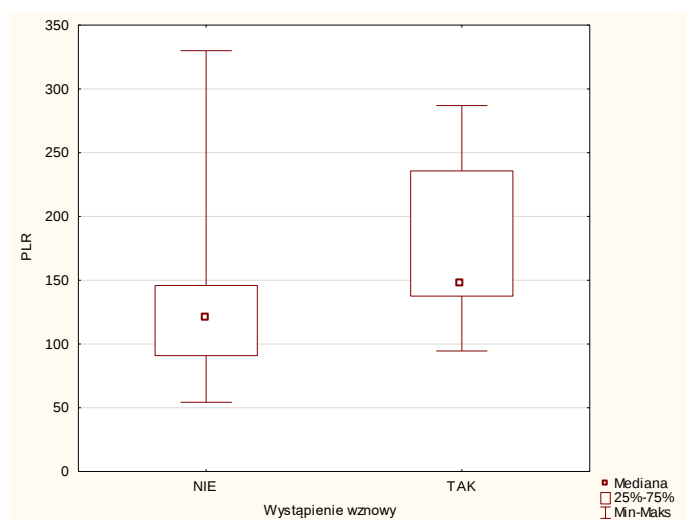
Wykres 29 Wskaźnik NLR a wystąpienie wznowy dla grupy NSS.

5.4.5 Wskaźnik płytki krwi-limfocyty

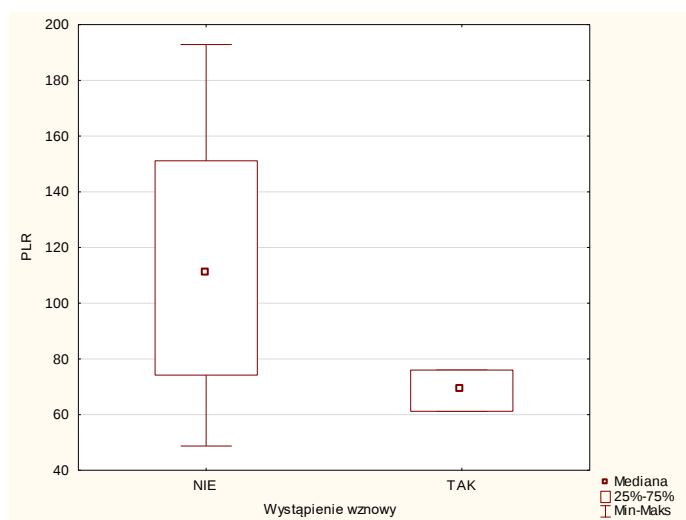
Stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy wskaźnikiem PLR a wystąpieniem wznowy dla całej grupy ($160,89 \pm 66,24$ vs. $122,81 \pm 49,36$; $p=0,015$) oraz dla grupy NR ($171,14 \pm 61,51$ vs. $126,15 \pm 51,39$; $p=0,003$). Nie stwierdzono istotnie statystycznie zależności pomiędzy wskaźnikiem PLR a wystąpieniem wznowy w grupie NSS ($68,6 \pm 10,47$ vs. $112,97 \pm 42,53$; $p=0,168$).



Wykres 30 Wskaźnik PLR a wystąpienie wznowy dla całej grupy.



Wykres 31 Wskaźnik PLR a wystąpienie wznowy dla grupy NR.



Wykres 32 Wskaźnik PLR a wystąpienie wznowy dla grupy NSS.

5.4.6 Zestawienie czynników prognostycznych wystąpienia wznowy raka nerkowokomórkowego

Czynniki prognostyczne wystąpienia wznowy RCC przedstawiono w tabeli poniżej.

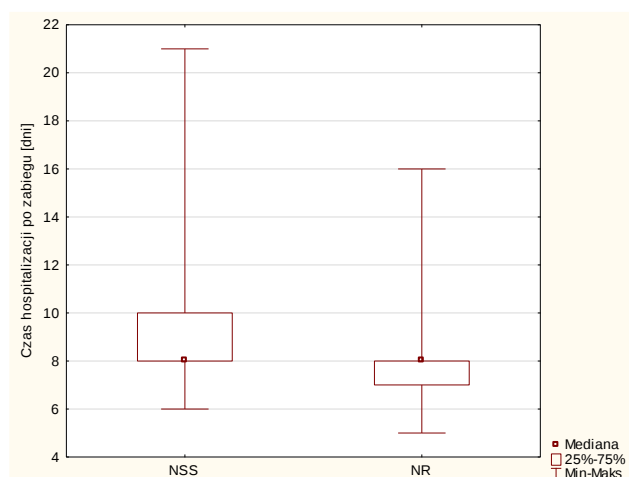
czynnik prognostyczny			cała grupa		NR		NSS	
Hb [g/dl]	wznowa	TAK	13,12±1,99	p=0,046	12,90±1,93	p=0,027	15,15±1,63	p=0,472
		NIE	14,1±1,32		14,0±1,34		14,38±1,24	
CRP [mg/l]	wznowa	TAK	51,9±54,17	p=0,004	51,9±54,17	p=0,005	-	-
		NIE	1,99±1,01		2,01±1,05		1,93±0,94	
PLT [tys./μl]	wznowa	TAK	312,5±151,2	p=0,003	332,4±146	p<0,001	133,5±27,6	p=0,106
		NIE	222,5±58,4		227,2±58,7		208,8±56,8	
NLR	wznowa	TAK	3,03±1,33	p=0,541	3,07±1,39	p=0,331	2,65±0,69	p=0,952
		NIE	2,79±1,70		2,79±1,87		2,82±1,12	
PLR	wznowa	TAK	160,89±66,24	p=0,015	171,14±61,51	p=0,003	68,6±10,47	p=0,168
		NIE	122,81±49,36		126,15±51,39		112,97±42,53	

Tabela 24 Czynniki prognostyczne wznowy RCC.

5.5 Analiza przebiegu hospitalizacji

5.5.1 Długość hospitalizacji

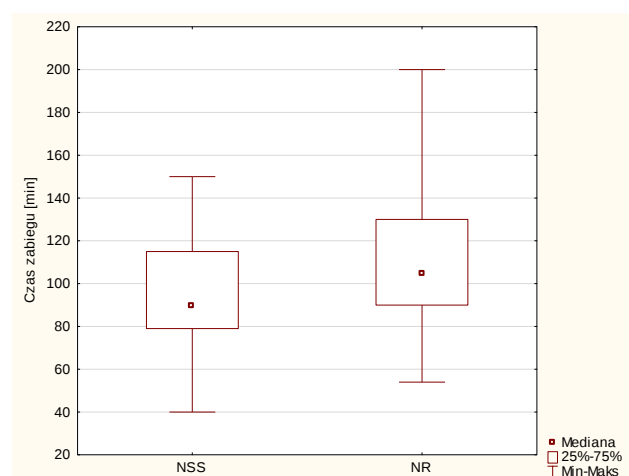
Długość hospitalizacji dla NR wynosiła średnio $7,86 \pm 1,4$ dnia (min. 5 dni, max. 16 dni), natomiast dla zabiegu NSS wynosił średnio $9,26 \pm 3,18$ dnia (min. 6 dni, max 21 dni). Czas hospitalizacji po NSS był istotnie statystycznie dłuższy niż po NR ($p=0,01$).



Wykres 33 Czas hospitalizacji w zależności od zabiegu.

5.5.2 Długość operacji

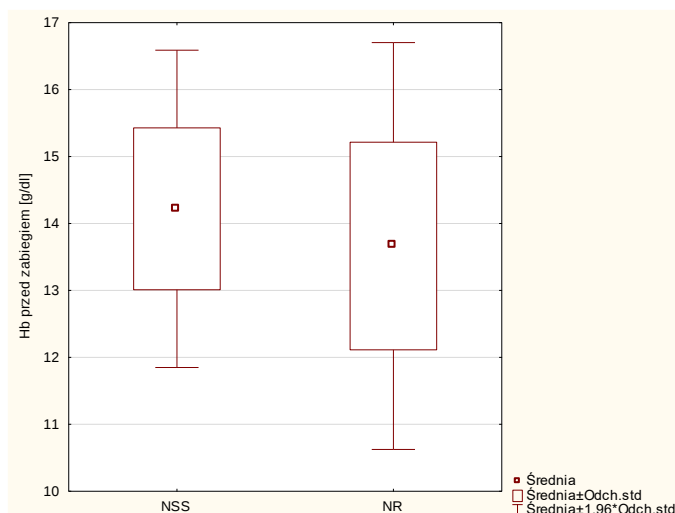
Dla NSS średni czas operacji wynosił $93,55 \pm 26,9$ min (min. 40min, max. 150min), a dla NR średni czas wynosił $112,21 \pm 34,16$ min (min. 54, max. 200min). Czas operacji był istotnie statystycznie dłuższy dla NR ($p=0,034$). Wszystkie operacje NSS były wykonane metodą otwartą z dostępu lędźwiowego. Wśród zabiegów NR jeden zabieg był wykonano metodą laparoskopową z dostępu zewnątrzotrzewnowego.



Wykres 34 Czas trwania NSS i NR.

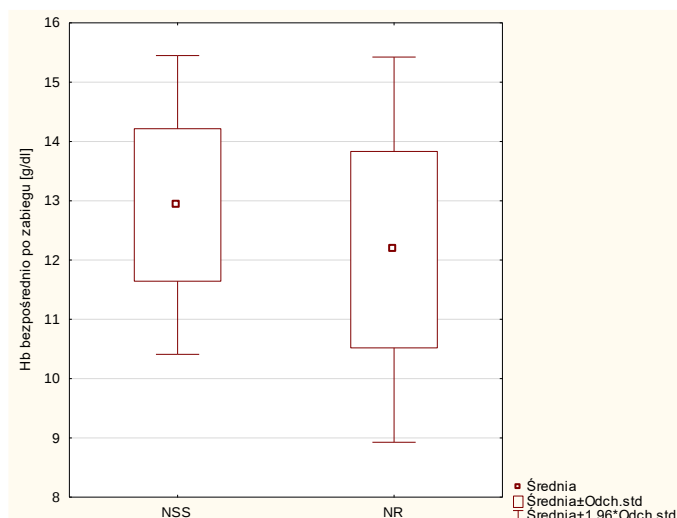
5.5.3 Ocena stężenia hemoglobiny

Stężenie Hb przed operacją dla całej grupy wynosiło $13,79\text{g/dl} \pm 1,49$ (min. 9,4, max. 17,0). Stężenie Hb przed NSS $14,22\text{g/dl} \pm 1,21$ (min. 12,2, max 16,5), a przed NR $13,66\text{g/dl} \pm 1,55$ (min. 9,4, max 17,0) i nie różniło się istotnie statystycznie ($p=0,069$).



Wykres 35 Stężenie Hb przed operacją.

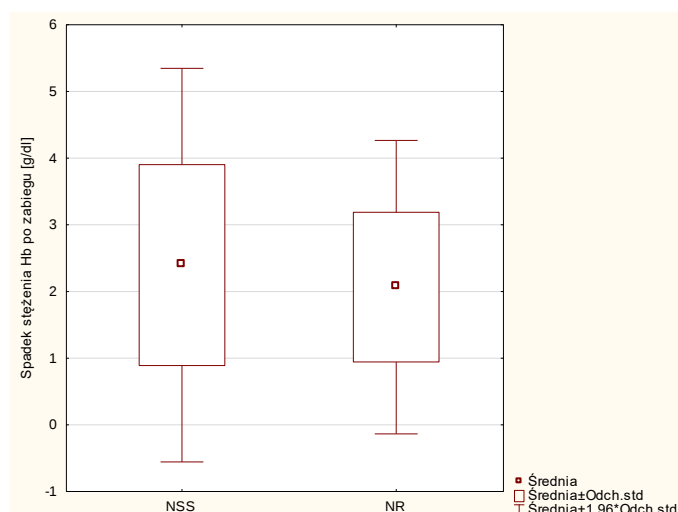
Bezpośrednio po zabiegu stężenie Hb dla całej grupy wynosiło $12,35\text{g/dl} \pm 1,61$ (min 8,6, max. 15,9). Po NSS wynosiło $12,93\text{g/dl} \pm 1,29$ (min. 10,8, max. 15,8), a po NR $12,17\text{g/dl} \pm 1,66$ (min. 8,6, max. 15,9) i nie stwierdzono istotnie statystycznie różnic ($p=0,011$).



Wykres 36 Stężenie Hb po operacji.

Oceniono spadek stężenia Hb po zabiegach. Po zabiegu NR spadek wynosił $2,07\text{g/dl} \pm 1,12$ (min. 0,1, max. 5,7), a po zabiegu NSS $2,4\text{g/dl} \pm 1,51$ (min. 0,6, max. 8,1).

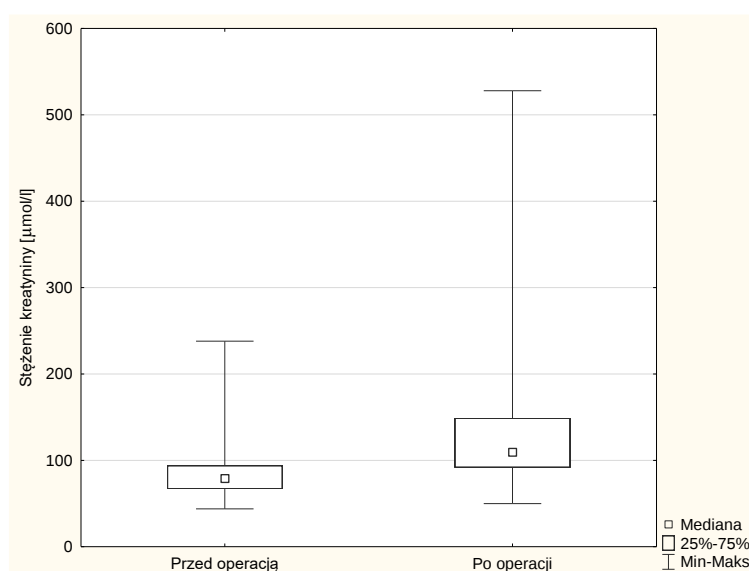
Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w spadku stężenia Hb po zabiegu pomiędzy zabiegami NSS i NR ($p=0,208$).



Wykres 37 Porównanie spadku stężenie Hb po operacji dla NSS i NR.

5.5.4 Ocena stężenia kreatyniny

Średnie stężenie kreatyniny przed zabiegiem wynosiło $82,76\mu\text{mol/l} \pm 25,33$ (min 44, max 238), a po zabiegu wynosiło $130,3 \pm 73,1$ (min 50, max 528). Stwierdzono istotne statystycznie różnice w stężeniach kreatyniny przed i po zabiegu ($p < 0,05$).



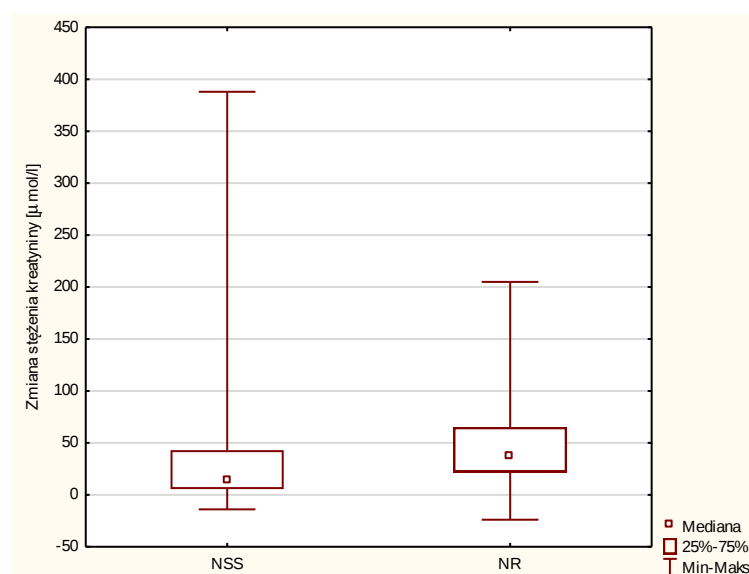
Wykres 38. Stężenie kreatyniny przed i po zabiegu dla całej grupy.

Stężenie kreatyniny przed zabiegiem nie różniło się istotnie statystycznie w grupie pacjentów poddanych zabiegowi NSS i NR ($p=0,755$). Dla pacjentów NSS średnie

stężenie kreatyniny wynosiło $80,52 \mu\text{mol/l} \pm 20,54$ (min. 48, max. 140), a dla pacjentów poddanych NR $83,44 \mu\text{mol/l} \pm 26,67$ (min. 44, max. 238).

Stężenie kreatyniny po zabiegu nie różniło się statystycznie istotnie pomiędzy grupami pacjentów ($p=0,691$). Dla NSS średnia wynosiła $129,89 \mu\text{mol/l} \pm 107,2$ (min. 57, max. 528), dla NR średnia wynosiła $130,42 \mu\text{mol/l} \pm 60,80$ (min. 50, max. 443).

Porównano różnicę stężenia kreatyniny przed i po zabiegach. Dla NR zmiana stężenia kreatyniny wynosiła $46,97 \mu\text{mol/l} \pm 42,39$, natomiast dla NSS $46,25 \mu\text{mol/l} \pm 89,44$. Wzrost stężenia kreatyniny po operacji był istotnie statystycznie wyższy po zabiegu NR ($p=0,035$).



Wykres 39 Zmiana stężenia kreatyniny po zabiegu NSS i NR.

5.5.5 Powikłania okołozabiegowe

W grupie NR powikłania wystąpiły u 7 pacjentów (6,7%), a w grupie NSS u 6 pacjentów (19,4%). Stwierdzono istotną statystycznie zależność w częstotliwości występowania powikłań okołozabiegowych od rodzaju wykonanej operacji ($p=0,037$). Powikłania częściej występowały po NSS. W przeprowadzonym badaniu nie stwierdzono zgonu okołoperacyjnego w żadnej z grupy NSS i NR.

Wśród powikłań po NR odnotowano:

- krwawienie śródoperacyjne (4/7),
- uszkodzenie śledziony skutkujące koniecznością splenektomii (2/7),
- uszkodzenie opłucnej (1/7),
- niestabilność hemodynamiczną wywołaną znieczuleniem (1/7).

Wśród powikłań po NSS wystąpiły:

- krwawienie (5/6 przypadków),
- konieczność reoperacji z powodu krwawienia(2/6),
- konieczność embolizacji miejsca krwawiącego z nerki (2/6),
- uszkodzenie opłucnej (2/6).

6 Dyskusja

RCC stanowi 3% rozpoznawanych nowotworów złośliwych w krajach zachodnich. Znacznie częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (3:2)¹⁵. W analizowanej grupie kobiety stanowiły 25,19%, a mężczyźni 74,81% wszystkich badanych. W populacji ogólnej najczęstszymi typami RCC są ccRCC (75%), pRCC (15-20%) oraz chRCC (5%)^{152,153}. W tutejszym Ośrodku w latach 2013-2014 wykonano 125 NR oraz 40 NSS z powodu RCC. W badanej grupie obserwowano podobną kolejność występowania typów RCC i wykryto 118 ccRCC, 12 pRCC oraz 5 chRCC. Zachorowalność na RCC wzrasta wraz z wiekiem, szczyt zachorowalności występuje w 7. dekadzie życia¹⁵⁴. W badanej grupie pacjentów również można było zaobserwować tę zależność.

NSS jak i NR są uznanymi na świecie metodami leczenia radykalnego nowotworów nerek. Zabiegi nerkooszczędzające mają na celu usunięcie nowotworu z jak największym zaoszczędzeniem nefronów i funkcji nerki. NSS jest aktualnie standardem leczenia operacyjnego dla pacjentów w stopniu zaawansowania T1, pod warunkiem, że jest to technicznie wykonalne¹⁵⁵. Przyjmuje się, że zabiegi NSS i NR są równorzędne w kontrolowaniu RCC. Jednakże podkreśla się lepsze zachowanie funkcji nerki przy zabiegu NSS. Zabieg ten powszechnie stosowany jest w przypadku małych guzów. Jego zastosowanie wpływa na redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i zaburzeń metabolicznych. Tym samym może poprawić ogólne rokowanie w stosunku do NR^{156,157}. W niniejszej pracy wykazano, że stężenie kreatyniny było istotnie statystycznie wyższe po leczeniu operacyjnym niż przed leczeniem dla całej grupy, a także dla poszczególnych grup NSS i NR. Nie stwierdzono różnicy w stężeniu kreatyniny pomiędzy grupami NSS i NR przed i po zabiegu, natomiast zaobserwowano, że zmiana stężenia kreatyniny była istotnie statystycznie większa po zabiegu NR. Malkowski M. wykazał natomiast, że NR związana jest z wyższym ryzykiem ostrej niewydolności nerek w porównaniu do zabiegu NSS, co nie przekłada się jednak na częstsze występowanie powikłań wczesnych ogółem¹⁵⁸.

Zarówno pacjenci poddawani NSS, jak i NR byli otyli lub cierpieli na nadwagę, a ich BMI wynosiło odpowiednio $29,04\text{kg/m}^2 \pm 5,77$ i $27,87\text{kg/m}^2 \pm 4,42$. Pokrywa się to z danymi literaturowymi, które wskazują otyłość jako jeden z głównych czynników ryzyka rozwoju RCC²³. Renehan A. i wsp. podjęli się przeprowadzenia metaanalizy

17 badań epidemiologicznych. Wynika z niej, że wzrost BMI o każde 5kg/m² zwiększa ryzyka rozwoju RCC o 24% u mężczyzn i 34% u kobiet²³.

Palenie tytoniu, wielokrotnie wzmiankowany w światowych publikacjach czynnik ryzyka RCC¹⁵⁹, był obecny w znacznym procencie operowanych. Spośród badanych nigdy nie paliło 30,9% pacjentów, a palaczami przez minimum 10 lat przed NSS lub NR przestało być 37,2% osób. W momencie diagnozy nadal paliło 31,9% pacjentów.

Badana populacja cechowała się licznym występowaniem chorób towarzyszących. Najczęstszą z nich było HA, rozpoznane u 48,1% osób. Jest to jeden z wiodących czynników RCC na świecie¹⁶⁰. Drugą w częstości chorobą towarzyszącą była DM typu 2, rozpoznana aż u 17% pacjentów. Doniesienia literaturowe wskazują na związek przewlekłych wysokich poziomów glikemii z ryzykiem rozwoju RCC¹⁶¹. Co więcej, przebieg choroby nowotworowej u tych pacjentów jest bardziej agresywny. W niniejszej pracy zwraca uwagę stosunkowo liczna grupa, aż 28% pacjentów, u której zdiagnozowano dodatkowo (w różnym czasie od RCC) inny nowotwór. Najczęściej stawianym rozpoznaniem był rak prostaty (15,3% mężczyzn), drugim w kolejności rak płuc (4% osób). Jest to zbieżne z kolejnością częstości występowania nowotworów w ogólnej populacji¹⁶².

Opisywane są liczne czynniki środowiskowe mogące promować rozwój RCC¹⁶³. Wśród nich wymienia się trichloroetylen, azbest, benzen, ołów, siarczan miedzi, chrom, chlorek winylu, pestycydy, herbicydy, kadm. Wzmiankowane czynniki ryzyka udało się zidentyfikować u 18,3% pacjentów. Były to farby, lakiery, tusze drukarskie (7,5% osób), metale (6,5% osób), rolnictwo, narażenie na pestycydy (2,2% osób), azbest (1,1% osób), ścieki (1,1% osób).

Znane są rodzinne przypadki występowania RCC¹⁶⁴. W analizowanej grupie wywiad rodzinny był dodatni u 8,4% badanych. U jednej pacjentki potwierdzono występowanie zespołu VHL. Dotychczas rozpoznano u niej 3 guzy nerki o charakterze RCC.

W prezentowanej pracy nie wykazano wpływu rodzaju zabiegu na wystąpienie wznowy. Wcześniejsze badania przedstawiały, że niezależnie od metody operacyjnej (NSS czy NR), uzyskiwano jednakowe wyniki onkologicznej dla guzów T1 i T2^{165,166}. Jednakże około 20-40% pacjentów doświadcza wznowy miejscowej lub przerzutów odległych po NSS^{167,168}. Wskazuje to na konieczności identyfikacji czynników kliniczno - patologicznych, które pomogą w podejmowaniu decyzji klinicznych i poradnictwie dla pacjentów.

Wznowę zaobserwowano u 20 osób (u 18,5% kobiet i 21,7% mężczyzn), jednakże nie wykazano istotnych statystycznie zależności między płcią a wystąpieniem wznowy. W grupach NR i NSS również nie stwierdzono istotnie statystycznie zależności pomiędzy płcią, a wystąpieniem wznowy. W badaniu Rosiello G i wsp. analizowano wpływ wieku i płci pacjentów z RCC na wystąpienie przerzutów¹⁶⁹. Oceniono, że przerzuty występują 2-krotnie częściej u mężczyzn (65,9% vs. 34,1%).

Zanotowano, że grupa pacjentów z rozpoznaną wznową była młodsza. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę wieku w dniu operacji u pacjentów z i bez wznowy RCC dla całej grupy oraz dla grupy pacjentów po NR. Dla grupy NSS wiek pacjentów ze wznową był niższy, ale nie zaobserwowano istotnie statystycznie różnicy. Obserwacje te skłaniają do rozważań, czy wystąpienie wznowy można tłumaczyć rozwojem bardziej agresywnych RCC, z gorszym rokowaniem klinicznym, u młodszych pacjentów. Ta kwestia wymaga jeszcze rozstrzygnięcia.

W badaniu Lee S. i wsp.¹⁷⁰ oceniono, że kobiety mają statystycznie lepszy współczynnik OS i CSS, przy braku różnicy stopnia zaawansowania T, dodatnich węzłów chłonnych, obecności przerzutów i stopnia zróżnicowania w klasyfikacji Fuhrmana. W grupie kobiet częściej występował ccRCC i rzadziej chRCC niż u mężczyzn, co może wpływać na otrzymane wyniki. Inne badanie, przeprowadzone przez Zaitu i wsp.¹⁷¹, nie wykazało różnicy w rokowaniu RCC w zależności od płci. W badaniu Onishi i wsp. nie stwierdzono różnicy w częstości występowania wznowy w zależności od płci w ccRCC, ale kobiety miały lepszą prognozę od mężczyzn po wystąpieniu wznowy¹⁷².

Występowanie objawów klinicznych jest niezależnym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, co przedstawili Cindolo i wsp. i podkreślili jego niezależność od wielkości guza¹⁷³. W badaniu stwierdzono istotnie statystyczną zależność pomiędzy objawami klinicznymi, a wystąpieniem wznowy w grupie NR, natomiast nie zaobserwowano takiej zależności dla całej grupy, a także w grupie NSS.

W prezentowanej pracy wznowę zaobserwowano u 16,9% palących i 20,7% niepalących. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania wznow wśród palących i niepalących zarówno po NSS jak i po NR. W piśmiennictwie opisywane były krótsze OS i RFS dla palaczy, natomiast nie stwierdzono różnicy w CSS¹⁷⁴.

W przedstawionym badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wartościach BMI w grupach z i bez wznowy (zarówno u pacjentów poddanych NSS

jak i NR). W ostatnich latach rośnie zainteresowanie tzw. paradoksem otyłości. Coraz więcej badań sugeruje, że otyłość, która jest stwierdzonym czynnikiem ryzyka rozwoju RCC może być także związana z lepszym rokowaniem. Choi Y. i wsp. poddali analizie dane 1543 pacjentów po NR pomiędzy 1994 a 2008r. Wykazali, iż wysokie wartości BMI istotnie statystycznie poprawiają OS (HR = 0.57; 95% CI: 0.43-0.76), CSS (HR = 0.59; 95% CI: 0.48-0.74) oraz RFS (HR = 0.49; 95% CI: 0.30-0.81)¹⁷⁵. Inne podejście do oceny problemu otyłości zaprezentowali Kaneko G. i wsp.¹⁷⁶. Jako wskaźnik otyłości trzewnej wykorzystano obszar trzewnej tkanki tłuszczowej na poziomie pępka, mierzony za pomocą przedoperacyjnej CT. Zwiększona ilość tkanki tłuszczowej była pozytywnym biomarkerem prognostycznym dla dłuższego RFS po zabiegach chirurgicznych nieprzerzutowego ccRCC (HR=2,807, p= 0.038), jednak nie stwierdzono takiej zależności w przypadku BMI.

Wznowa w grupie badanej wystąpiła u 16,1% z HA oraz u 23,3% osób bez HA. Nie stwierdzono istotności statystycznej tej obserwacji. Wznowa wystąpiła u 17,4% pacjentów poddanych NR, a cierpiących na HA. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy HA a wznową RCC w przypadku NR. Obu pacjentów, u których wystąpiła wznowa, a poddani byli pierwotnie NSS, cierpiało na HA. Testy statystyczne nie wykazały jednakże istotności tej obserwacji. Dostępne dane literaturowe na temat wpływu HA na rokowania u pacjentów po NR lub NSS są rozbieżne. Podobnie, jak w prezentowanej pracy, brak wpływu występowania HA na wystąpienie wznowy opisywali van der Mijn J. i wsp. Z drugiej strony, zespół Makino T. i wsp. donosi o korzystnym rokowniczo wpływie HA na przeżycie¹⁷⁷. Jakkolwiek zastrzeżenia do poczynionej przez nich obserwacji budzi fakt, iż w grupie obciążonej HA guzy były istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie bez HA.

Co interesujące, w badanej populacji wznowa wystąpiła wyłącznie u pacjentów niechorujących na DM (23,9% pacjentów). W przypadku NR zaobserwowano ją u 27,3% osób, w przypadku NSS u 11,1% pacjentów. Otrzymane w niniejszym badaniu dane sugerują, że być może istnieje pewien „paradoks insulinoporności”, analogiczny do wcześniej wspomnianego „paradoksu otyłości”. Temat ten z pewnością wymaga dalszych badań i analiz. Otrzymane wyniki znajdują się w kontrze do rezultatów wspomnianych już van der Mijn i wsp.¹⁷⁸. Badacze oceniali wpływ czynników takich jak otyłość, HA, palenie tytoniu i DM na ryzyko wystąpienia wznowy RCC. W badaniu retrospektywnym ocenili 873 pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu. Ocenili, że DM jest istotnym czynnikiem wystąpienia RCC, a także wystąpienia wznowy. DM

wiąże się z wyższym stopniem zaawansowania histopatologicznego (pT) a także krótszym czasem przeżycia wolnego od nowotworu (disease-free survival, DFS). Szacowano, że około 27% pacjentów początkowo zakwalifikowanych do leczenia radykalnego doświadczy wznowy RCC^{179,180}.

W niniejszym badaniu nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy dodatnim osobniczym wywiadem onkologicznym a wystąpieniem wznowy RCC. U pacjentów, u których wystąpiła wznowa dodatni wywiad w kierunku innego nowotworu miało dwóch pacjentów – u jednego pacjenta 7 lat po zabiegu NSS wystąpił guz mózgu, a u drugiego przed zabiegiem nefrektomii rozpoznano raka pęcherza moczowego. Ponadto nie wykazano istnienia zależności pomiędzy dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku RCC, a wystąpieniem wznowy. W metaanalizie Clague J i wsp. przedstawili istotny statystycznie związek z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku RCC a wystąpieniem RCC, natomiast dodatni wywiad rodzinny w kierunku innych nowotworów nie był istotnie statystycznie związany z wystąpieniem RCC¹⁸¹.

Wielkość guza jest potwierdzonym czynnikiem ryzyka wystąpienia wznowy RCC. W niniejszym badaniu stwierdzono, że największy wymiar guza u pacjentów ze wznową był istotnie statystycznie większy niż u pacjentów bez wznowy. Obserwacja ta była potwierdzona w całej analizowanej grupie, a także w grupie NR i NSS. Stwierdzono istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy wielkością guza a OS w całej grupie. Nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji w poszczególnych grupach NR i NSS. Nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji pomiędzy wielkością guza a czasem do wystąpienia wznowy dla całej grupy i w grupie NR. W grupie NSS nie było możliwości oceny występowania korelacji, ze względu na niewystarczającą liczbę danych. Crispen P. i wsp. ocenili, że wzrost wielkości guza o każdy 1cm wiąże się ze statystycznie istotnym skróceniem OS, CCS i RFS¹⁸².

Pierwotnym celem leczenia onkologicznego jest całkowite usunięcie guza z zachowaniem ujemnego marginesu chirurgicznego (negative surgical margin, NSM). Podejmując decyzję o operacji nerkooszczędzającej, PSM mogą być stwierdzone w badaniu histopatologicznym. Historycznie opisywano margines szerokości 10mm, jako zalecany do całkowitego usunięcia guza nerki¹⁸³. Optymalny margines chirurgiczny opisany przez Sutherland S i wsp.¹⁸⁴ wynosił 3mm i został oceniony jako odpowiedni do uniknięcia PSM. Nowsze badanie przeprowadzone przez Li G. i wsp.¹⁸⁵ również wykazało, że optymalny margines chirurgiczny pozwalający na uniknięcie PSM wynosi 3mm. Jeśli guz posiada pseudotorebkę, to może się zdarzyć, że śródoperacyjnie

zostanie ona uszkodzona i jej część pozostanie w łożu. Zostanie to ujęte w wyniku histopatologicznym jako PSM, podczas, gdy w rzeczywistości cała masa guza została usunięta. Wówczas należałoby rozpoznać tzw. fałszywie dodatni margines chirurgiczny. Aktualnie istnieją różne sposoby postępowania z rozpoznanymi pozytywnymi marginesami chirurgicznym. Część urologów wykonuje pilną lub odroczoną nefrektomię radykalną, podczas gdy inni prowadzą obserwację pacjentów^{186,187}. W niniejszym badaniu PSM stwierdzono u 4,8% pacjentów po zabiegu NR i u 61,3% po NSS. Stwierdzona częstość PSM odbiega od opisywanych w piśmiennictwie, gdzie ich występowanie określane jest na 1,7¹⁸⁸ i 7,8%¹⁸⁹. W niniejszym badaniu nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia wznowy RCC przy PSM w całej badanej grupie, a także analizując oddzielnie grupę NSS i NR. Większość badaczy uważa, że PSM nie ma znaczącego wpływu na OS i CSS po zabiegu NSS¹⁹⁰. Sutherland S. i wsp. opisali, że wielkość marginesu chirurgicznego nie koreluje z ryzykiem progresji ani wznowy, a minimalny margines pozwala uniknąć utraty zdrowej tkanki nerki¹⁹¹. W badaniach Kang H. i wsp. nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wznowy u pacjentów z PSM (2,1% z NSM vs. 3,2% z PSM, $p=0,492$)¹⁸⁸. W badaniu Kizilay i wsp.¹⁹² przedstawiono, że PSM i szerokość marginesu chirurgicznego (surgical margin width, SMW) mają negatywny efekt na wznowę miejscową, ale nie na CSS. W innym badaniu, przeprowadzonym przez Li G. i wsp.¹⁹³, analizowano ryzyko wznowy związane z PSM. Poddano 56-miesięcznej retrospektywnej obserwacji 600 pacjentów po zabiegach NSS. PSM stwierdzono u 20 pacjentów. Wznowa u pacjentów z PSM wynosiła 15% (3/20), a w grupie NSM 2,93% (17/580). Autorzy sugerują, że pojedyncze komórki nowotworowe mogą być zniszczone poprzez koagulację argonową używaną przez operatora na łożę po usuniętym guzie¹⁹⁴. Zastosowanie preparatów hemostatycznych na łożę również może prowadzić do zniszczenia komórek nowotworowych poprzez reakcję cytotoksyczną układu odpornościowego pacjenta¹⁹⁵. Natomiast na skutek zaciśnięcia szypuły naczyniowej dochodzi do niedokrwienia nerki. Ze względu na wysokie zapotrzebowanie energetyczne komórek nowotworowych, mogą one ulec martwicy¹⁹⁶. W szerszym ujęciu temat podjęli Shah P i wsp., którzy ocenili ryzyko wznowy u pacjentów z PSM z podziałem na guzy niskiego i wysokiego ryzyka (grupa wysokiego ryzyka opisywana była jako pT2-T3, Fuhrman III-IV)¹⁸⁹. Badacze stwierdzili, że ryzyko wznowy wzrasta jedynie w guza wysokiego ryzyka (HR 7,48), natomiast nie odnotowano większego ryzyka w guzach niskiego ryzyka (HR 0,62).

Poczyniona przez nich obserwacja wskazuje na konieczność ścisłego monitorowania pacjentów wysokiego ryzyka w kierunku wystąpienia wznowy.

W badaniu Marchiñena P i wsp. (NSS w stopniu T1¹⁹⁷) stwierdzono, że oprócz PSM, także wysoki stopień Fuhrmana (III i IV) jest niezależnym predyktorem wznowy miejscowej. W niniejszej pracy oceniono wpływ stopnia zróżnicowania nowotworu wg klasyfikacji Fuhrmana na wystąpienie wznowy. Dla całej grupy oraz dla grupy NR i NSS nie stwierdzono istotnej statystycznej zależności pomiędzy wystąpieniem wznowy a stopniem zróżnicowania w klasyfikacji Fuhrmana G3/G4 vs. G1/G2. CSS, w zależności od stopnia w klasyfikacji Fuhrmana, był oceniany w badaniu Smith Z. i wsp.¹⁹⁸. 5-letnie przeżycie wynosiło odpowiednio dla stopnia I, II, III i IV – 74,1%, 76,0%, 57,3%, 40,7%. Stwierdzono, że istnieje istotnie statystycznie różnica w śmiertelności zależnej od nowotworu pomiędzy grupami G1/G2 vs. G3/G4 ($p < 0,001$).

W niniejszym badaniu niższy poziom Hb przedoperacyjnej sprzyjał wystąpieniu wznowy w całej grupie. Podobną obserwację poczyniono dla NR, lecz nie dla NSS. Podobne wyniki zawarte są w metaanalizie przedstawionej przez Xia L. i wsp.¹⁹⁹. Dowodzili, że przedoperacyjna niedokrwistość związana jest z wcześniejszą wznową i krótszym przeżyciem po zabiegu NR lub NSS z powodu RCC. Autorzy podkreślają jednak konieczność przeprowadzania dalszych prospektywnych badań celem potwierdzenia zaobserwowanej zależności.

Wyższe stężenie CRP jest związane z progresją guza. W metaanalizie Hu Q. i wsp. dowodzą, że wyższe stężenie CRP związane jest z gorszym CSS (HR 3,49) i gorszym przeżyciem wolnym od progresji (HR 3,29)²⁰⁰. W niniejszej pracy średnie stężenie CRP w całej grupie było 3-krotnie wyższe niż górna granica normy. Stężenie CRP przed zabiegiem było istotnie statystycznie wyższe u pacjentów ze wznową, zarówno operowanych NR jak i dla całej grupy. W przypadku NSS stężenie CRP nie było poddane analizie z powodu niepełnych danych (brak pacjentów z oznaczonym CRP przed NSS, u których wstąpiła wznowa).

PLT przed zabiegiem była istotnie statystycznie wyższa u pacjentów ze wznową zarówno w całej grupie, jak i w grupie po NR. Takiej obserwacji nie poczyniono w grupie po NSS. Trombocytoza powyżej 400 tys/ μ l w metaanalizie Gu L. i wsp. związana była ze znaczącym wzrostem ryzyka wystąpienia wznowy (HR 6,68)²⁰¹. W niniejszym badaniu PLT była niższa niż wyznaczona przez Gu L. i wsp., ale również zaobserwowano istotność statystyczną w całej grupie i grupie NR.

NLR jest markerem stanu zapalnego, a także niezależnym czynnikiem prognostycznym wielu nowotworów²⁰². Boissier R. i wsp. w swojej metaanalizie oceniali przydatność NLR jako czynnika rokowniczego RCC. Wyznaczyli punkt odcięcia na poziomie 3²⁰³. Wskaźnik <3 dla postaci zlokalizowanej RCC jest wskaźnikiem rokującym niskie ryzyko nawrotu, a dla postaci przerzutowej lub zaawansowanej lokalnie rokuje lepsze OS i przeżycie wolne od progresji. W niniejszym badaniu nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy we współczynniku NLR u pacjentów z i bez wznowy. Obserwacja została poczyniona dla całej analizowanej grupy, a także z podziałem na grupy NSS i NR. Uzyskane wyniki różnią się od tych opisywanych w piśmiennictwie. Albisinni S. i wsp. w swoim badaniu przedstawili, że zwiększony współczynnik NLR związany był z częstszym występowaniem wznowy (HR 3.22; 95%CI: 1.06—9.81, $p=0.039$)²⁰⁴. Ocenili, że punktem odcięcia dla współczynnika NLR jest 3,45, powyżej którego ryzyko wznowy wzrasta istotnie statystycznie. W niniejszym badaniu wskaźnik NLR był nieistotnie statystycznie wyższy u pacjentów z rozpoznaną wznową, ale ich wartość była niższa niż 3,45. Nieosiągnięcie wyznaczonego w piśmiennictwie progu wskaźnika NLR może być przyczyną braku występowania istotności statystycznej pomiędzy NLR a wznową.

W prezentowanym badaniu stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy wartością wskaźnika PLR a wystąpieniem wznowy dla całej grupy oraz dla grupy NR. Nie obserwowano tej istotnie statystycznej zależności w przypadku poddanych NSS. Ocena wskaźnika PLR znalazła się również w kręgu zainteresowań Albisinni S. i wsp.²⁰⁴. Badacze wykazali, że wyższe wartości wskaźnika PLR były związane z częstszym występowaniem wznowy. Ocenili, że wartość 189 stanowi punkt ocięcia istotności wskaźnika PLR. Podobne wnioski przedstawili Lucca I. i wsp. w odniesieniu do ccRCC¹¹⁹.

MVI jest niezależnym predyktorem wznowy choroby. Dall'Oglio M. i wsp.²⁰⁵ ocenili, że wystąpienie inwazji naczyń wiązało się ze spadkiem 5-letniego DFS z 87,1% do 27,2%. Huang H. i wsp. wykazali, że obecność MVI wiązało się ze znaczącym wzrostem śmiertelności specyficznej dla nowotworu (HR 1,96), wznowy (HR 2,75), przerzutów odległych (HR 1,62), ale nie stwierdzono statystycznego wpływu na OS (HR 1,37)²⁰⁶. W niniejszym badaniu stwierdzono MVI w 29,8% przypadków po NR oraz stwierdzono istotnie statystyczną zależność pomiędzy wystąpieniem MVI a wznową RCC w tej grupie.

Komponenta mięsakowata może być obecna w wszystkich typach RCC i częściej występuje w bardziej zaawansowanych stadiach²⁰⁷. Wiąże się z gorszą prognozą. Według de Perla-Venturina M. i wsp. 5-letnie OS zmniejsza się z 79% do 22% przy rozpoznanej obecności komponenty mięsakowatej. Opisywany był wpływ obecności utkania mięsakowatego na występowanie szybkich wznów²⁰⁸. W niniejszym badaniu stwierdzono obecność komponenty mięsakowatej u 1,9% pacjentów po NR, lecz najprawdopodobniej z uwagi na małą liczbę tych przypadków, nie udało się odnaleźć zależności pomiędzy występowaniem komponenty mięsakowatej a wystąpieniem wznowy.

Naciek na układ zbiorczy jest czynnikiem predykcyjnym wznowy i progresji RCC. Metaanaliza przeprowadzona przez Chena L. i wsp. wykazała, że RFS (HR 2,27) i OS (HR 1,45) są istotnie statystycznie krótsze przy stwierdzonym nacieku na układ zbiorczy²⁰⁹. W niniejszym badaniu naciek u układu zbiorczy rozpoznano u 2,9% pacjentów po NR, lecz z uwagi na małą liczbę tych przypadków nie udało się potwierdzić zależności pomiędzy naciekaniem na układ zbiorczy, a wystąpieniem wznowy.

Martwica guza jest dodatkowym czynnikiem predykcyjnym CSS²¹⁰ i progresji do mRCC²¹¹. Lam J. i wsp. ocenili, że ryzyko wznowy jest znacząco wyższe przy obecności martwicy guza (HR 4,12)²¹². Martwicę guza stwierdzono u 5,8% pacjentów po NR i 3,2% po NSS. Podobnie jednak jak w przypadku utkania mięsakowatego i MVI, martwica była stwierdzona w zbyt małej liczbie przypadków, by udało się udowodnić zależność pomiędzy jej obecnością a wystąpieniem wznowy.

Fergany A. i wsp. przedstawili, że NSS nie ma gorszych wyników onkologicznych niż NR i jest związany z mniejszym ryzykiem niewydolności nerek i choroby przeciwległej nerki w przyszłości²¹³. W pracy Scosyрева E. i wsp.²¹⁴ porównano wielkości filtracji kłębuszkowej (eGFR) po zabiegach NSS i NR. Stwierdzono, że porównując zabieg NSS w stosunku do NR występowała redukcja częstości występowania incydentów umiarkowanej niewydolności nerek (eGFR<60 ml/min), a w dalszych kontrolach pacjentów nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w występowaniu zaawansowanej niewydolności nerek (eGFR<30 ml/min) i skrajnej niewydolności nerek (eGFR<15 ml/min). Wykazano, że korzystny wpływ zabiegu NSS na eGFR nie poprawiał przeżycia w badanej populacji. Badacze podkreślali, że NSS wiąże się z wyższym wskaźnikiem powikłań okołoperacyjnej w stosunku do NR²¹⁵.

W przeprowadzonym badaniu nie stwierdzono zgonu okołoperacyjnego w żadnej z grup, NSS ani w NR. W grupie NR powikłania wystąpiły u 6,7% pacjentów, a w grupie

NSS u 19,4% pacjentów. Wśród powikłań po NR dominowało krwawienie śródoperacyjne (4/7), uszkodzenie śledziony skutkujące koniecznością splenektomii (2/7). Raz stwierdzono uszkodzenie opłucnej, która została zamknięta podczas zabiegu oraz jeden pacjent wymagał przekazania do Oddziału Intensywnej Terapii z powodu niestabilności hemodynamicznej. Wśród powikłań po NSS również dominowało krwawienie (5/6 przypadków), otwarcie opłucnej (2/6), konieczność reoperacji z powodu krwawienia (2/6), konieczność embolizacji miejsca krwawiącego z nerki (2/6). Pomimo stwierdzonego częstszego występowania krwawienia okołoperacyjnego po zabiegu NSS, nie stwierdzono istotnie statystycznego większego spadku stężenia Hb.

W badaniu Kopp R. i wsp NSS miało większe ryzyko powikłań w stosunku do NR²¹⁶. W badaniu Deng W. i wsp. zaobserwowano, że NSS miało większe ryzyko powikłań mniej istotnych natomiast nie stwierdzono częstszego występowania powikłań bardziej istotnych²¹⁷. W badaniu Zhang X i wsp ²¹⁸ określono, że nie występuje istotna różnica w występowaniu mniej i bardziej istotnych powikłań pomiędzy zabiegami NR i NSS. Jednakże zaobserwowano, że po zabiegach NSS występowała dłuższa hospitalizacja, późniejszy powrót perystaltyki jelit i konieczny był dłuższy czas do usunięcia drenażu. W niniejszym badaniu stwierdzono, żeby czas hospitalizacji po zabiegu był istotnie statystycznie dłuższy po zabiegu NSS.

Podsumowując, na podstawie przeprowadzonych w toku prowadzonych badań analiz oraz danych literaturowych, kwalifikując pacjenta do zabiegu z powodu RCC nie należy obawiać się wznowy, która wynikać mogłaby z PSM i rezygnować z przeprowadzenia NSS. Gdy tylko jest to technicznie możliwe, warto skłaniać się ku prowadzeniu operacji w takim zakresie, by usuwając guz, pozostawić jak największą część nerki, a tym samym liczbę nefronów.

7 Wnioski

1. Nie ma różnic w częstości występowania wznowy raka nerkowokomórkowego w zależności od rodzaju przeprowadzonego zabiegu (nefrektomia radykalna czy operacja nerkooszczędzająca).
2. Pacjentów cechowało występowanie powszechnie znanych czynników ryzyka rozwoju raka nerkowokomórkowego, a struktura epidemiologiczna badanej grupy odpowiadała opisywanej w piśmiennictwie
3. Obecność objawów klinicznych, młodszy wiek oraz większy rozmiar guza wiązały się z wyższą częstością występowania wznowy.
4. Stwierdzono korelację pomiędzy liczbą płytek krwi, wartością CRP oraz wartością wskaźnika płytki krwi-limfocyty a częstością występowania wznowy.
5. Czas hospitalizacji oraz liczba powikłań pooperacyjnych były istotnie statystycznie wyższe w przypadku zabiegu nerkooszczędzającego w porównaniu z nefrektomią radykalną.

8 Streszczenie

Rak nerki jest trzecim najczęściej występującym, po raku stercza i pęcherza moczowego, nowotworem złośliwym układu moczowego. Rozpowszechnienie szacuje się na około 3% wszystkich rozpoznawanych nowotworów w populacji ogólnej. Określenie rak nerkowokomórkowy obejmuje wiele nowotworów, wśród których najczęstszymi są: rak jasnokomórkowy, rak brodawkowaty, rak chromofobowy. Wśród czynników ryzyka wystąpienia RCC wymienia się podeszły wiek (szczyt w 7. dekadzie życia), płeć męską, rasę kaukaską, nikotynizm, otyłość, cukrzycę, nadciśnienie tętnicze oraz narażenie na czynniki onkogenne. Opisywane są formy rodzinne i zespoły genetyczne predysponujące do wystąpienia tego nowotworu.

Historycznie opisywana klasyczna triada objawów, palpacyjnie wyczuwalny guz, krwiomocz makroskopowy i ból, występuje w 6-10% przypadków. Większość guzów nerki jest diagnozowana przypadkowo, dzięki szerokiej dostępności różnych badań obrazowych (USG, CT, MRI). Tradycyjne czynniki rokownicze w przypadku RCC dzieli się na zależne od czynników anatomicznych, histologicznych, klinicznych i molekularnych. Leczenie operacyjne, nefrektomia radykalna lub zabieg nerkooszczędzający, uznaje się za złoty standard postępowania przy braku obecności odległych przerzutów. Wybór metody zależy od lokalizacji guza, stopnia zaawansowania i innych czynników ograniczających możliwość całkowitej resekcji zmiany.

Wznowy po leczeniu operacyjnym RCC są istotnym problemem klinicznym. Ich wystąpienie wymaga podjęcia kolejnych prób terapeutycznych nierzadko obciążających dla pacjentów w podeszłym wieku i z wieloma chorobami współistniejącymi. Rozpoznanie czynników predysponujących do wystąpienia wznowy umożliwiłoby odpowiednie zaplanowanie postępowania leczniczego, już w chwili rozpoznania nowotworu pierwotnego.

Głównym celem badania była analiza ryzyka wznowy RCC u chorych poddanych NSS i NR. Celami szczegółowymi pracy były analiza epidemiologiczna pacjentów chorujących na RCC, ocena wpływu czynników ryzyka wystąpienia RCC i czynników ryzyka wznowy RCC na częstość wznów w badanej grupie, a także ocena powikłań pooperacyjnych.

Grupę badaną stanowili pacjenci hospitalizowani w latach 2013-2014 w Klinice Urologii i Onkologii Urologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Do analizy włączono pacjentów w wieku 18-90 lat,

z rozpoznaniem RCC, poddanych NR lub NSS. Wykluczono osoby, u których zdiagnozowany inny niż RCC guz nerki. Z uwagi na pandemię SARS-CoV-2 i liczne obostrzenia, konieczne było zastąpienie bezpośredniego podmiotowego badania pacjentów na rzecz rozmowy telefonicznej, podczas której uzyskiwano informacje uzupełniające w stosunku do danych zawartych w dostępnej dokumentacji medycznej.

W latach 2013-2014 wykonano 125 NR oraz 40 NSS z powodu RCC. Rozpoznano 118 ccRCC, 12 pRCC oraz 5 chRCC. U 20 pacjentów potwierdzono wystąpienie wznowy onkologicznej – u 2 po NSS (2/21, 9,5%) i 18 po NR (18/75, 24%).

Na podstawie uzyskanych danych i obliczeń statystycznych wyciągnięto następujące wnioski. Nie ma różnic w częstości występowania wznowy RCC w zależności rodzaju od przeprowadzonego zabiegu (NR i NSS). Struktura epidemiologiczna badanej grupy odpowiadała opisywanej w piśmiennictwie, a pacjentów cechowało występowanie powszechnie znanych czynników ryzyka rozwoju RCC. Obecność objawów klinicznych, młodszy wiek oraz większy rozmiar guza wiązały się z wyższą częstością występowania wznowy. PLT, wartość CRP oraz wartość wskaźnika PLR miały korelację z częstością wystąpienia wznowy. Czas hospitalizacji oraz liczba powikłań pooperacyjnych były wyższe w przypadku NSS w porównaniu z NR.

9 Abstract

Renal cell carcinoma is the third most common malignant neoplasm of the urinary system after prostate and bladder cancer. Its incidence is estimated at approximately 3% of all diagnosed neoplasms in the general population. Renal cell carcinoma covers many types of cancer, the most common are clear cell renal cell carcinoma, papillary renal cell carcinoma, chromophobe renal cell carcinoma. Risk factors for RCC include elderly (peak in the 7th decade of life), male gender, Caucasian race, smoking, obesity, diabetes, hypertension and exposure to oncogenic factors. Family forms and genetic syndromes predisposing to this neoplasm are also described.

The historically mentioned classic triad of symptoms, palpable tumour, macroscopic haematuria and pain, occurs in 6-10% of cases. Most kidney tumours are diagnosed accidentally, thanks to the wide availability of various imaging tests (USG, CT, MRI). Traditional prognostic factors for RCC have been divided into anatomical, histological, clinical and molecular ones. Surgical treatment such radical nephrectomy or nephron sparing surgery, is the gold standard of care in the absence of distant metastases. The choice of surgical method depends on the tumour location, stage, and other factors that limit the possibility of complete resection.

Recurrences after surgical treatment of RCC are a significant clinical problem. Their occurrence requires further therapeutic attempts, which are often burdensome for elderly patients and those with many comorbidities. To determine the recurrence predisposing factors is essential to establish an appropriate treatment plan already at the time of making the diagnose of the primary neoplasm.

The main aim of this study was to analyze the risk of RCC in patients undergoing NSS and NR. The specific goals were: the epidemiological analysis of patients suffering from RCC, the assessment of the RCC risk factors' impact on the occurrence of local recurrence, the examination of the influence of recurrence risk factors in the study group on the local recurrence, as well as the presence of postoperative complications regarding type of surgical approach.

The study group consisted of patients hospitalized in the years 2013-2014 at the Department of Urology and Urological Oncology of the Medical University of Karol Marcinkowski in Poznań. The analysis included patients aged 18-90, diagnosed with RCC, undergoing NR or NSS. People diagnosed with a kidney tumour other than RCC were excluded. Due to the SARS-CoV-2 pandemic and numerous restrictions,

it was necessary to replace the direct medical interview of patients with a telephone conversation during which information complementary to the data contained in the available medical documentation was obtained.

In the years 2013-2014 there were performed 125 NRs and 40 NSSs. 118 ccRCC, 12 pRCC and 5 chRCC were diagnosed. The oncological local recurrence was confirmed in 20 patients - in 2 after NSS (2/21, 9.5%) and in 18 after NR (18/75, 24%).

Based on the obtained data and statistical calculations, the following conclusions were drawn. There are no differences in the frequency of RCC recurrence depending on the type of procedure performed (NR or NSS). The epidemiological structure of the study group corresponded to that described in the literature, and the patients were characterized by the presence of commonly known risk factors for RCC development. The presence of clinical symptoms, a younger age, and a larger tumour size were associated with a higher incidence of recurrence. PLT, CRP value, and PLR value influenced the incidence of recurrence. Hospitalization time, and the number of postoperative complications were higher in the case of NSS compared to NR.

10 Spis wykresów

Wykres 1 Struktura wieku zachorowań na RCC w Polsce w 2018r.....	10
Wykres 2 Liczba zgonów w Polsce w 2018r. wg wieku.	10
Wykres 3 Struktura płci pacjentów poddanych zabiegowi NSS.	38
Wykres 4 Struktura płci pacjentów poddanych zabiegowi NR.	38
Wykres 5 Struktura wieku pacjentów poddanych zabiegowi NSS.....	39
Wykres 6 Struktura wieku pacjentów poddanych zabiegowi NR.	39
Wykres 7 Porównanie wieku pacjentów poddanych operacji NR i NSS.	40
Wykres 8 BMI pacjentów poddanych operacji NR i NSS.....	41
Wykres 9 Porównanie OS po NR i NSS.....	44
Wykres 10 Wielkość guza (największy wymiar) w grupach NSS i NR.....	45
Wykres 11 Odsetkowy udział poszczególnych stopni zaawansowania histopatologicznego RCC w badanej grupie (NR).	47
Wykres 12 Odsetkowy udział poszczególnych stopni zaawansowania histopatologicznego RCC w badanej grupie (NSS).....	47
Wykres 13 RFS dla NR i NSS.	49
Wykres 14 Wiek w dniu operacji w zależności od wystąpienia wznowy dla całej grupy.	51
Wykres 15 Wiek w dniu operacji w zależności od wystąpienia wznowy dla NSS.	51
Wykres 16 Wiek w dniu operacji w zależności od wystąpienia wznowy dla NR.....	51
Wykres 17 Zależność OS od wielkości guza.	55
Wykres 18 Zależność RFS od stopnia w klasyfikacji Fuhrmana.	57
Wykres 19 Zależność OS od stopnia w klasyfikacji Fuhrmana.	57
Wykres 20 Stężenie Hb przed operacją a wystąpienie wznowy.....	60
Wykres 21 Stężenie Hb przed operacją NSS a wystąpienie wznowy.	60
Wykres 22 Stężenie Hb przed operacją nefrektomii a wystąpienie wznowy.	61
Wykres 23 Stężenie CRP przed zabiegiem nefrektomii a wystąpienie wznowy.	61
Wykres 24 PLT a wystąpienie wznowy dla całej grupy.....	62
Wykres 25 PLT a wystąpienie wznowy dla NR.	62
Wykres 26 PLT a wystąpienie wznowy dla NSS.	63
Wykres 27 Wskaźnik NLR a wystąpienie wznowy dla całej grupy.....	63
Wykres 28 Wskaźnik NLR a wystąpienie wznowy dla grupy NR.....	64
Wykres 29 Wskaźnik NLR a wystąpienie wznowy dla grupy NSS.....	64

Wykres 30 Wskaźnik PLR a wystąpienie wznowy dla całej grupy.	65
Wykres 31 Wskaźnik PLR a wystąpienie wznowy dla grupy NR.	65
Wykres 32 Wskaźnik PLR a wystąpienie wznowy dla grupy NSS.....	65
Wykres 33 Czas hospitalizacji w zależności od zabiegu.	67
Wykres 34 Czas trwania NSS i NR.	67
Wykres 35 Stężenie Hb przed operacją.	68
Wykres 36 Stężenie Hb po operacji.....	68
Wykres 37 Porównanie spadku stężenie Hb po operacji dla NSS i NR.	69
Wykres 38. Stężenie kreatyniny przed i po zabiegu dla całej grupy.	69
Wykres 39 Zmiana stężenia kreatyniny po zabiegu NSS i NR.	70

11 Spis tabel

Tabela 1 Dziedziczne zespoły związane z występowaniem RCC.....	16
Tabela 2 Klasyfikacja Bosniaka zmian torbielowatych w nerkach ⁶⁹	19
Tabela 3 Klasyfikacja TNM RCC ⁶⁶	25
Tabela 4 Stopnie zaawansowania anatomicznego RCC i przeżycie 5-letnie chorych....	25
Tabela 5 RFS 5-, 10-, 15-, i 20-letnia w zależności o typu histologicznego RCC.	26
Tabela 6 Klasyfikacja Fuhrmana ¹¹²	26
Tabela 7 Klasyfikacja WHO ISUP (International Society of Urological Pathology) dla ccRCC i pRCC.....	27
Tabela 8 Czynniki prognostyczna zawarte w skalach prognostycznych RCC ¹²¹	29
Tabela 9 Liczba pacjentów z narażeniem zawodowym.....	40
Tabela 10 Rozkład liczby pacjentów w zależności od liczby paczkolet.	41
Tabela 11 Inne choroby nowotworowe rozpoznane u badanych pacjentów.	42
Tabela 12 Przyczyny zgonów badanych pacjentów.	43
Tabela 13 Zbioreza charakterystyka pacjentów w poszczególnych grupa wiekowych..	44
Tabela 14 Charakterystyka rozpoznań histopatologicznych pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu NR lub NSS.	45
Tabela 15 Liczba pacjentów w poszczególnych stopniach zaawansowania histopatologicznego RCC.	46
Tabela 16 Stopień złośliwości histologicznej.	48
Tabela 17 Występowanie histopatologicznych elementów prognostycznych RCC.....	48
Tabela 18 Struktura wieku u pacjentów z rozpozną wznową.	50
Tabela 19 Wielkość guza a wystąpienie wznowy.	54
Tabela 20 Ocena zależności pomiędzy wielkością guza a OS i RFS.	54
Tabela 21 Liczba pacjentów ze wznową w poszczególnych stopniach zaawansowania histopatologicznego.	56
Tabela 22 Zależność histopatologicznych czynników prognostycznych na występowanie wznowy RCC.....	58
Tabela 23 Charakterystyka liczbowa pacjentów z poszczególnymi czynnikami ryzyka z i bez wznowy RCC.	59
Tabela 24 Czynniki prognostyczne wznowy RCC.	66

12 Załącznik

Poznań, 08.01.2019r.

Lek. Adam Lipski
Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej
Ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań

Sz. Pan
Prof. dr hab. Paweł Chęciński
Przewodniczący Komisji Bioetycznej
przy Uniwersytecie Medycznym
w Poznaniu

Szanowny Panie Profesorze,

Przygotowuję się do realizacji pracy doktorskiej, pt.: „Analiza ryzyka wznowy raka nerki u chorych poddanych zabiegowi nerkooszczędzającemu w porównaniu do radykalnej nefrektomii”, która będzie przeprowadzana w oparciu o analizę dokumentacji medycznej.

Proszę o potwierdzenie, że prowadzone przeze mnie badanie nie jest eksperymentem medycznym i nie wymaga opinii Komisji Bioetycznej.

BADANIE NIE NOSI CECH
EKSPERYMENTU
MEDYCZNEGO

2019-01-09

PRZEWODNICZĄCY
KOMISJI BIOETYCZNEJ

Paweł Chęciński
prof. dr hab. med. Paweł Chęciński

ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań
tel. 61 873 94 23, fax 61 873 94 24
e-mail: urologia@um.poznan.pl

Adam Lipski
podpis doktoranta

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki
Urologii i Onkologii Urologicznej

Andrzej Antczak
podpis promotora

13 Piśmiennictwo

- ¹ Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R., Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):313]. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
- ² Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2477-2490.
- ³ Alsamman MA, Draper D. Nonmetastatic renal cell carcinoma presenting with persistent cough: Case report with literature review. *Avicenna J Med.* 2019;9(4):160-163.
- ⁴ Rabjerg M, Mikkelsen MN, Walter S, Marcussen N. Incidental renal neoplasms: is there a need for routine screening? A Danish single-center epidemiological study. *APMIS.* 2014;122(8):708-714.
- ⁵ Barata PC, Rini BI. Treatment of renal cell carcinoma: Current status and future directions. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):507-524.
- ⁶ Ferlay, J. I wsp. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer.* 2018. 103: 356.
- ⁷ Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-E386.
- ⁸ González León T, Morera Pérez M. Renal Cancer in the Elderly. *Curr Urol Rep.* 2016;17(1):6.
- ⁹ Krajowy Rejestr Nowotworów – strona internetowa dostęp 01.12.2021
- ¹⁰ Axelson H, Johansson ME. Renal stem cells and their implications for kidney cancer. *Semin Cancer Biol.* 2013;23(1):56-61.
- ¹¹ Abern MR, Tsivian M, Polascik TJ, Coogan CL. Characteristics and outcomes of tumors arising from the distal nephron. *Urology.* 2012;80(1):140-146.
- ¹² Tahbaz, R., et al. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. *Curr Opin Urol.* 2018. 28: 62.
- ¹³ Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol.* 2020;11(3):79-87.
- ¹⁴ Rohrmann S, Linseisen J, Overvad K, et al. Meat and fish consumption and the risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2015; 136: E423–31.
- ¹⁵ Capitanio U, Bensalah K, Bex A, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2019;75(1):74-84.
- ¹⁶ Al-Bayati, O., et al. Systematic review of modifiable risk factors for kidney cancer. *Urol Oncol.* 2019. 37: 359
- ¹⁷ Broecker B. Non-Wilms' renal tumors in children. *Urol Clin North Am.* 2000;27(3):463-ix.
- ¹⁸ Chow WH, Devesa SS. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer J.* 2008;14(5):288-301.
- ¹⁹ Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer.* 2005 Mar 10;114(1):101-8.
- ²⁰ Sharifi N, Farrar WL. Perturbations in hypoxia detection: a shared link between hereditary and sporadic tumor formation? *Med Hypotheses.* 2006;66(4):732-5.
- ²¹ Clague J, Shao L, Lin J, Chang S, Zhu Y, Wang W, Wood CG, Wu X. Sensitivity to NNKOAc is associated with renal cancer risk. *Carcinogenesis.* 2009 Apr;30(4):706-10.
- ²² Parker AS, Cerhan JR, Janney CA, Lynch CF, Cantor KP. Smoking cessation and renal cell carcinoma. *Ann Epidemiol.* 2003 Apr;13(4):245-51.
- ²³ Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371(9612):569-578.
- ²⁴ Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000;21(6):697-738.
- ²⁵ Malendowicz W. 2007. Heterogenność piałów prostaty szczura w odniesieniu do ekspresji genów leptyny i izoform jej receptora. Implikacje kliniczne. – 2007 – rozprawa doktorska
- ²⁶ Le Roith D. Regulation of proliferation and apoptosis by the insulin-like growth factor I receptor. *Growth Horm IGF Res.* 2000;10 Suppl A:S12-S13.
- ²⁷ Lindblad P, Chow WH, Chan J, et al. The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. *Diabetologia.* 1999;42(1):107-112.

- ²⁸ Gago-Dominguez M, Castelao JE. Lipid peroxidation and renal cell carcinoma: further supportive evidence and new mechanistic insights. *Free Radic Biol Med*. 2006;40(4):721-733.
- ²⁹ Wong LY, Leung RY, Ong KL, Cheung BM. Plasma levels of fibrinogen and C-reactive protein are related to interleukin-6 gene -572C>G polymorphism in subjects with and without hypertension. *J Hum Hypertens*. 2007;21(11):875-882.
- ³⁰ Iimura Y, Saito K, Fujii Y, et al. Development and external validation of a new outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with nephrectomy based on preoperative serum C-reactive protein and TNM classification: the TNM-C score. *J Urol*. 2009;181(3):1004-1012.
- ³¹ Sharifi N, Farrar WL. Perturbations in hypoxia detection: a shared link between hereditary and sporadic tumor formation?. *Med Hypotheses*. 2006;66(4):732-735.
- ³² Klinghoffer Z, Yang B, Kapoor A, Pinthus JH. Obesity and renal cell carcinoma: epidemiology, underlying mechanisms and management considerations. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9:975-987.
- ³³ Wu S, Chen JJ, Kudelka A, et al. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2008; 9:117-123.
- ³⁴ Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol*. 2008;167(4):438-446.
- ³⁵ Hidayat K, Du X, Zou SY, Shi BM. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2017;35(7):1333-1344.
- ³⁶ Toyokuni S, Uchida K, Okamoto K, Hattori-Nakakuki Y, Hiai H, Stadtman ER. Formation of 4-hydroxy-2-nonenal-modified proteins in the renal proximal tubules of rats treated with a renal carcinogen, ferric nitrilotriacetate. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(7):2616-2620.
- ³⁷ Lin HF, Li YH, Wang CH, Chou CL, Kuo DJ, Fang TC. Increased risk of cancer in chronic dialysis patients: a population-based cohort study in Taiwan. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(4):1585-1590.
- ³⁸ Meola M, Samoni S, Petrucci I. Clinical Scenarios in Chronic Kidney Disease: Kidneys' Structural Changes in End-Stage Renal Disease. *Contrib Nephrol*. 2016;188:131-143.
- ³⁹ Cho E, Curhan G, Hankinson SE, et al. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. *Arch Intern Med*. 2011;171(16):1487-1493.
- ⁴⁰ Walter RB, Brasky TM, White E. Cancer risk associated with long-term use of acetaminophen in the prospective VITamins and lifestyle (VITAL) study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(12):2637-41.
- ⁴¹ Friis S, Nielsen GL, Mellemkjaer L, McLaughlin JK, Thulstrup AM, Blot WJ, et al. Cancer risk in persons receiving prescriptions for paracetamol: a Danish cohort study. *Int J Cancer* 2002;97(1):96-101.
- ⁴² Choueiri TK, Je Y, Cho E. Analgesic use and the risk of kidney cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Int J Cancer*. 2014;134(2):384-396.
- ⁴³ Khurana V, Caldito G, Ankem M. Statins might reduce risk of renal cell carcinoma in humans: case-control study of 500,000 veterans. *Urology*. 2008;71(1):118-122.
- ⁴⁴ Horiguchi A, Sumitomo M, Asakuma J, Asano T, Asano T, Hayakawa M. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor, fluvastatin, as a novel agent for prophylaxis of renal cancer metastasis. *Clin Cancer Res*. 2004;10(24):8648-8655.
- ⁴⁵ Moore LE, Boffetta P, Karami S, Brennan P, Stewart PS, Hung R, Zaridze D, et al. Occupational trichloroethylene exposure and renal carcinoma risk: evidence of genetic susceptibility by reductive metabolism gene variants. *Cancer Res*. 2010;70(16):6527-6536.
- ⁴⁶ Brauch H, Weirich G, Hornauer MA, Störkel S, Wöhl T, Brüning T. Trichloroethylene exposure and specific somatic mutations in patients with renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(10):854-861.
- ⁴⁷ Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlägel B, Schill W. Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter urothelial and renal cancer study. *Int J Epidemiol*. 2000;29(6):1014-1024.
- ⁴⁸ Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2006;176(6 Pt 1):2353-2358.
- ⁴⁹ Shuch B, Vourganti S, Ricketts CJ, et al. Defining early-onset kidney cancer: implications for germline and somatic mutation testing and clinical management. *J Clin Oncol*. 2014;32(5):431-437.
- ⁵⁰ Petejova N, Martinek A. Renal cell carcinoma: Review of etiology, pathophysiology and risk factors. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2016 Jun;160(2):183-94.
- ⁵¹ Dmitriev, Alexey A et al. "Epigenetic alterations of chromosome 3 revealed by NotI-microarrays in clear cell renal cell carcinoma." *BioMed research international vol*. 2014 (2014): 735292.

- ⁵² Hegemann M, Kroeger N, Stenzl A, Bedke J. Rare and changeable as a chameleon: paraneoplastic syndromes in renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2018;36(6):849-854.
- ⁵³ Schips L, Lipsky K, Zigeuner R, et al. Impact of tumor-associated symptoms on the prognosis of patients with renal cell carcinoma: a single-center experience of 683 patients. *Urology.* 2003;62(6):1024-1028.
- ⁵⁴ Gray RE, Harris GT. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis and Management [published correction appears in *Am Fam Physician.* 2019 Jun 15;99(12):732]. *Am Fam Physician.* 2019;99(3):179-184.
- ⁵⁵ Sacco E, Pinto F, Sasso F, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies [published correction appears in *Urol Int.* 2010;85(4):483]. *Urol Int.* 2009;83(1):1-11.
- ⁵⁶ Wiesener MS, Münchenhagen P, Gläser M, et al. Erythropoietin gene expression in renal carcinoma is considerably more frequent than paraneoplastic polycythemia. *Int J Cancer.* 2007;121(11):2434-2442.
- ⁵⁷ Deckers IA, van den Brandt PA, van Engeland M, et al. Polymorphisms in genes of the renin-angiotensin-aldosterone system and renal cell cancer risk: interplay with hypertension and intakes of sodium, potassium and fluid. *Int J Cancer.* 2015;136(5):1104-1116.
- ⁵⁸ Kranidiotis GP, Voidonikola PT, Dimopoulos MK, Anastasiou-Nana MI. Stauffer's syndrome as a prominent manifestation of renal cancer: a case report. *Cases J.* 2009;2(1):49. Published 2009 Jan 13.
- ⁵⁹ Volpe A, Terrone C, Scarpa RM. The current role of percutaneous needle biopsies of renal tumours. *Arch Ital Urol Androl.* 2009;81(2):107-112.
- ⁶⁰ Volpe A, Jewett MA. Current role, techniques and outcomes of percutaneous biopsy of renal tumors. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9(6):773-783.
- ⁶¹ Rumack CMSRW, Charboneau JW. Diagnostic ultrasound. St Louis, MO, USA: Elsevier Health Sciences; 2005.
- ⁶² Wolters K, Herget-Rosenthal S, Langenbeck M. Nierensonographie [Renal sonography]. *Internist (Berl).* 2012;53(3):282-290.
- ⁶³ van Oostenbrugge TJ, Fütterer JJ, Mulders PFA. Diagnostic Imaging for Solid Renal Tumors: A Pictorial Review. *Kidney Cancer.* 2018;2(2):79-93. Published 2018 Aug 1.
- ⁶⁴ Setola SV, Catalano O, Sandomenico F, Siani A. Contrast-enhanced sonography of the kidney. *Abdom Imaging.* 2007;32(1):21-28.
- ⁶⁵ Tamai H, Takiguchi Y, Oka M, et al. Contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of solid renal tumors. *J Ultrasound Med.* 2005;24(12):1635-1640.
- ⁶⁶ Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol.* 2019;75(5):799-810.
- ⁶⁷ Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics.* 2008;28(5):1325-1338.
- ⁶⁸ Krishna S, Murray CA, McInnes MD, et al. CT imaging of solid renal masses: pitfalls and solutions. *Clin Radiol.* 2017;72(9):708-721.
- ⁶⁹ 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.
- ⁷⁰ Bechtold RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 1997;24(3):507-522.
- ⁷¹ Larcher A, Dell'Oglio P, Fossati N, et al. When to perform preoperative chest computed tomography for renal cancer staging. *BJU Int.* 2017;120(4):490-496.
- ⁷² Putra LG, Minor TX, Bolton DM, Appu S, Dowling CR, Neerhut GJ. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology.* 2009;74(3):535-539.
- ⁷³ 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.
- ⁷⁴ Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, Davies RJ. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol.* 2008;180(4):1257-1261.
- ⁷⁵ Lindenberg L, Mena E, Choyke PL, Bouchelouche K. PET imaging in renal cancer. *Curr Opin Oncol.* 2019;31(3):216-221.
- ⁷⁶ Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):93-105.
- ⁷⁷ Inamura K. Renal Cell Tumors: Understanding Their Molecular Pathological Epidemiology and the 2016 WHO Classification. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10):2195. Published 2017 Oct 20.

-
- ⁷⁸ Warren AY, Harrison D. WHO/ISUP classification, grading and pathological staging of renal cell carcinoma: standards and controversies. *World J Urol.* 2018;36(12):1913-1926.
- ⁷⁹ Jonasch E, Walker CL, Rathmell WK. Clear cell renal cell carcinoma ontogeny and mechanisms of lethality. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(4):245-261.
- ⁸⁰ Grignon DJ, Che M. Clear cell renal cell carcinoma. *Clin Lab Med.* 2005 Jun;25(2):305-16.
- ⁸¹ Williamson SR, Taneja K, Cheng L. Renal cell carcinoma staging: pitfalls, challenges, and updates. *Histopathology.* 2019;74(1):18-30.
- ⁸² Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature.* 2013;499(7456):43-49.
- ⁸³ Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(5):612-624.
- ⁸⁴ Sukov WR, Lohse CM, Leibovich BC, Thompson RH, Cheville JC. Clinical and pathological features associated with prognosis in patients with papillary renal cell carcinoma. *J Urol.* 2012;187(1):54-59.
- ⁸⁵ Pignot G, Elie C, Conquy S, et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology.* 2007;69(2):230-235.
- ⁸⁶ Deng FM, Melamed J. Histologic variants of renal cell carcinoma: does tumor type influence outcome?. *Urol Clin North Am.* 2012;39(2):119-v.
- ⁸⁷ Algaba F, Akaza H, López-Beltrán A, et al. Current pathology keys of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;60(4):634-643.
- ⁸⁸ Tickoo SK, Amin MB, Zarbo RJ. Colloidal iron staining in renal epithelial neoplasms, including chromophobe renal cell carcinoma: emphasis on technique and patterns of staining. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(4):419-424.
- ⁸⁹ Klatte T, Han KR, Said JW, et al. Pathobiology and prognosis of chromophobe renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2008;26(6):604-609.
- ⁹⁰ Seo AN, Yoon G, Ro JY. Clinicopathologic and Molecular Pathology of Collecting Duct Carcinoma and Related Renal Cell Carcinomas. *Adv Anat Pathol.* 2017;24(2):65-77.
- ⁹¹ Wright JL, Risk MC, Hotaling J, Lin DW. Effect of collecting duct histology on renal cell cancer outcome. *J Urol.* 2009;182(6):2595-2599.
- ⁹² Beckermann KE, Sharma D, Chaturvedi S, et al. Renal Medullary Carcinoma: Establishing Standards in Practice. *J Oncol Pract.* 2017;13(7):414-421.
- ⁹³ Elliott A, Bruner E. Renal Medullary Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;143(12):1556-1561.
- ⁹⁴ Msaouel P, Tannir NM, Walker CL. A Model Linking Sick Cell Hemoglobinopathies and SMARCB1 Loss in Renal Medullary Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2018;24(9):2044-2049.
- ⁹⁵ Swartz MA, Karth J, Schneider DT, Rodriguez R, Beckwith JB, Perlman EJ. Renal medullary carcinoma: clinical, pathologic, immunohistochemical, and genetic analysis with pathogenetic implications. *Urology.* 2002;60(6):1083-1089.
- ⁹⁶ Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Shuin T, Enzan H. Review of renal oncocytoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol.* 2003;18(3):935-942.
- ⁹⁷ Schatz SM, Lieber MM. Update on oncocytoma. *Curr Urol Rep.* 2003;4(1):30-35.
- ⁹⁸ Baranovska VV *, Romanenko AM, Zakhartseva LM. Histological differential diagnostics of renal oncocytoma. *Exp Oncol.* 2020;42(3):233-237.
- ⁹⁹ Oxley JD, Sullivan J, Mitchelmore A, Gillatt DA. Metastatic renal oncocytoma. *J Clin Pathol.* 2007;60(6):720-722.
- ¹⁰⁰ Psihramis KE, Dal Cin P, Dretler SP, Prout GR Jr, Sandberg AA. Further evidence that renal oncocytoma has malignant potential. *J Urol.* 1988;139(3):585-587.
- ¹⁰¹ Neumann HP, Schwarzkopf G, Henske EP. Renal angiomyolipomas, cysts, and cancer in tuberous sclerosis complex. *Semin Pediatr Neurol.* 1998;5(4):269-275.
- ¹⁰² Seyam RM, Bissada NK, Kattan SA, et al. Changing trends in presentation, diagnosis and management of renal angiomyolipoma: comparison of sporadic and tuberous sclerosis complex-associated forms. *Urology.* 2008;72(5):1077-1082.
- ¹⁰³ Oesterling JE, Fishman EK, Goldman SM, Marshall FF. The management of renal angiomyolipoma. *J Urol.* 1986;135(6):1121-1124.
- ¹⁰⁴ Lienert AR, Nicol D. Renal angiomyolipoma. *BJU Int.* 2012;110 Suppl 4:25-27.

- ¹⁰⁵ Jinzaki M, Silverman SG, Akita H, Nagashima Y, Mikami S, Oya M. Renal angiomyolipoma: a radiological classification and update on recent developments in diagnosis and management. *Abdom Imaging*. 2014;39(3):588-604.
- ¹⁰⁶ Flum AS, Hamoui N, Said MA, et al. Update on the Diagnosis and Management of Renal Angiomyolipoma. *J Urol*. 2016;195(4 Pt 1):834-846.
- ¹⁰⁷ Klatte T., Rossi, S. H., & Stewart, G. D. (2018). Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. *World Journal of Urology*.
- ¹⁰⁸ Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, Hellenthal NJ, Evans CP, Koppie TM. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol*. 2012;188(2):391-397.
- ¹⁰⁹ Chin AI, Lam JS, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance strategies for renal cell carcinoma patients following nephrectomy. *Rev Urol*. 2006;8(1):1-7.
- ¹¹⁰ Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN. Outcome prediction for renal cell carcinoma: evaluation of prognostic factors for tumours divided according to histological subtype. *Pathology*. 2007;39(5):459-465.
- ¹¹¹ Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2010;183(4):1309-1315.
- ¹¹² Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982;6(7):655-663.
- ¹¹³ Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, et al. Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31:957–60.
- ¹¹⁴ Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1490–504.
- ¹¹⁵ Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):93-105.
- ¹¹⁶ Delahunt B, Egevad L, Samaratunga H, Martignoni G, Nacey JN, Srigley JR. Gleason and Fuhrman no longer make the grade. *Histopathology*. 2016;68(4):475-481.
- ¹¹⁷ Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5794-5799.
- ¹¹⁸ Pichler M, Hutterer GC, Stoeckigt C, et al. Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer*. 2013;108(4):901-907.
- ¹¹⁹ Lucca I, de Martino M, Hofbauer SL, Zamani N, Shariat SF, Klatte T. Comparison of the prognostic value of pretreatment measurements of systemic inflammatory response in patients undergoing curative resection of clear cell renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2015;33(12):2045-2052.
- ¹²⁰ Lane BR, Kattan MW. Prognostic models and algorithms in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*. 2008;35(4):613-vii.
- ¹²¹ Blackmur JP, Gaba F, Fernando D, et al. Leibovich score is the optimal clinico-pathological system associated with recurrence of non-metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2021;39(7):438.e11-438.e21.
- ¹²² Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol*. 2009;182(4):1271-1279.
- ¹²³ Hora M, Eret V, Trávníček I, et al. Surgical treatment of kidney tumors - contemporary trends in clinical practice. *Cent European J Urol*. 2016;69(4):341-346.
- ¹²⁴ Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA*. 1999;281(17):1628-1631.
- ¹²⁵ Volpe A, Cadeddu JA, Cestari A, et al. Contemporary management of small renal masses. *Eur Urol*. 2011;60(3):501-515.
- ¹²⁶ Jonasch E, Gao J, Rathmell WK. Renal cell carcinoma. *BMJ*. 2014;349:g4797. Published 2014 Nov 10.
- ¹²⁷ Kunath F, Schmidt S, Krabbe LM, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localised renal masses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):CD012045. Published 2017 May 9.
- ¹²⁸ Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol*. 2009;181(6):2430-2437.

- ¹²⁹ Moll F, Rathert P. The surgeon and his intention: Gustav Simon (1824-1876), his first planned nephrectomy and further contributions to urology. *World J Urol.* 1999;17(3):162-167.
- ¹³⁰ Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol.* 2001 Jul;166(1):6-18.
- ¹³¹ Russo P. Partial nephrectomy for renal cancer: Part I. *BJU Int.* 2010 May;105(9):1206-20.
- ¹³² Russo P. Oncological and renal medical importance of kidney-sparing surgery. *Nat Rev Urol.* 2013 May;10(5):292-9.
- ¹³³ Roupřet M, Babjuk M, Burger M, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2020 Update. *Eur Urol.* 2021;79(1):62-79.
- ¹³⁴ Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol.* 2010;183(4):1317-1323.
- ¹³⁵ Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, et al. 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.
- ¹³⁶ Shapiro DD, Abel EJ. Patient selection for cytoreductive nephrectomy in combination with targeted therapies or immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Urol* 2019;29:513–20.
- ¹³⁷ Marcus SG, Choyke PL, Reiter R, et al. Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. *J Urol* 1993;150:463–6.
- ¹³⁸ Bhindi B, Abel EJ, Albiges L, et al. Systematic Review of the Role of Cytoreductive Nephrectomy in the Targeted Therapy Era and Beyond: An Individualized Approach to Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2019;75:111–28.
- ¹³⁹ Almgård LE, Slezak P. Treatment of renal adenocarcinoma by embolization: a follow-up of 38 cases. *Eur Urol.* 1977;3(5):279-281.
- ¹⁴⁰ Turini D, Nicita G, Fiorelli C, Selli C, Villari N. Selective transcatheter arterial embolization of renal carcinoma: an original technique. *J Urol.* 1976;116(4):419-421.
- ¹⁴¹ May M, Brookman-Amis S, Pflanz S, Roigas J, Hoschke B, Kendel F. 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.
- ¹⁴² Maxwell NJ, Saleem Amer N, Rogers E, Kiely D, Sweeney P, Brady AP. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma [published correction appears in *Br J Radiol.* 2007 Oct;80(958):853]. *Br J Radiol.* 2007;80(950):96-102.
- ¹⁴³ Xing M, Kokabi N, González D, Ludwig JM, Kim HS. Comparative Effectiveness of Thermal Ablation, Surgical Resection, and Active Surveillance for T1a Renal Cell Carcinoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare-linked Population Study. *Radiology.* 2018;288(1):81-90.
- ¹⁴⁴ Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):115-124.
- ¹⁴⁵ Fyfe G., et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*, 1995. 13: 688.
- ¹⁴⁶ McDermott, D.F., et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 133.
- ¹⁴⁷ Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2517-2519.
- ¹⁴⁸ AU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.
- ¹⁴⁹ Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, Haider MA, Kondylis FI, Jewett MA. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer.* 2004;100(4):738-745.
- ¹⁵⁰ 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.
- ¹⁵¹ Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. *Cancer.* 2007;109(9):1763-1768.
- ¹⁵² Gray RE, Harris GT. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis and Management [published correction appears in *Am Fam Physician.* 2019 Jun 15;99(12):732]. *Am Fam Physician.* 2019;99(3):179-184.
- ¹⁵³ Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. *Radiol Bras.* 2015;48(3):166-174.
- ¹⁵⁴ Capitanio U, Bensalah K, Bex A, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2019;75(1):74-84.

- ¹⁵⁵ Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl. 5):v58–68.
- ¹⁵⁶ Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7:735–40.
- ¹⁵⁷ Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–305.
- ¹⁵⁸ Malkowski M. Analiza przeżywalności chorych poddanych zbiegowi nerkooszczędzającemu w porównaniu do radykalnej nefrektomii pacjentów z rakiem nerki 2012 – rozprawa doktorska
- ¹⁵⁹ Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer*. 2005 Mar 10;114(1):101-8.
- ¹⁶⁰ Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, Järnholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med*. 2000;343(18):1305-1311.
- ¹⁶¹ Otunctemur A, Ozbek E, Sahin S, Dursun M, Besiroglu H, Koklu I, Erkoç M, Danis E, Bozkurt M, Gurbuz A. Diabetes mellitus as a risk factor for high grade renal cell carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(9):3993-6.
- ¹⁶² <http://onkologia.org.pl/> dostęp 5.02.2022r. godz. 16.00
- ¹⁶³ Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlägel B, Schill W. Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter urothelial and renal cancer study. *Int J Epidemiol*. 2000;29(6):1014-1024.
- ¹⁶⁴ Petejova N, Martinek A. Renal cell carcinoma: Review of etiology, pathophysiology and risk factors. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2016 Jun;160(2):183-94.
- ¹⁶⁵ Ghandour RA, Danzig MR, McKiernan JM. Renal cell carcinoma: risks and benefits of nephron-sparing surgery for T1 tumors. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015;22(4):258-265.
- ¹⁶⁶ Rinott Mizrahi G, Freifeld Y, Klein I, et al. Comparison of Partial and Radical Laparoscopic Nephrectomy: Perioperative and Oncologic Outcomes for Clinical T2 Renal Cell Carcinoma. *J Endourol*. 2018;32(10):950-954.
- ¹⁶⁷ Lam JS, Leppert JT, Figlin RA, Belldgrun AS. Surveillance following radical or partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Curr Urol Rep*. 2005;6(1):7-18.
- ¹⁶⁸ Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. *Cancer*. 2007;109(9):1763-1768.
- ¹⁶⁹ Rosiello G, Pecoraro A, Deuker M, et al. The impact of sex and age on distribution of metastases in patients with renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2021;26(5):962-970.
- ¹⁷⁰ Lee S, Jeon HG, Kwak C, et al. Gender-specific clinicopathological features and survival in patients with renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int*. 2012;110(2 Pt 2):E28-E33.
- ¹⁷¹ Zaitseva M, Toyokawa S, Takeuchi T, Kobayashi Y, Kawachi I. Sex-specific analysis of renal cell carcinoma histology and survival in Japan: A population-based study 2004 to 2016. *Health Sci Rep*. 2019;3(1):e142. Published 2019 Dec 20.
- ¹⁷² Onishi T, Oishi Y, Goto H, Yanada S, Abe K. Gender as a prognostic factor in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2002;90(1):32-36.
- ¹⁷³ Cindolo L et al. A preoperative clinical prognostic model for nonmetastatic renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2003;92:901–5.
- ¹⁷⁴ Sunela KL, Kataja MJ, Kellokumpu-Lehtinen PL. Influence of body mass index and smoking on the long-term survival of patients with renal cell cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2013;11(4):458-464.
- ¹⁷⁵ Choi Y, Park B, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Choi HY, Adami HO, Lee JE, Lee HM. Body mass index and survival in patients with renal cell carcinoma: a clinical-based cohort and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2013 Feb 1;132(3):625-34.
- ¹⁷⁶ Kaneko G, Miyajima A, Yuge K, Yazawa S, Mizuno R, Kikuchi E, Jinzaki M & Oya M 2015 Visceral obesity is associated with better recurrence-free survival after curative surgery for Japanese patients with localized clear cell renal cell carcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 45 210–216.
- ¹⁷⁷ Makino T, Izumi K, Iwamoto H, Kadomoto S, Naito R, Yaegashi H, Shigehara K, Kadono Y, Mizokami A. The Impact of Hypertension on the Clinicopathological Outcome and Progression of Renal Cell Carcinoma. *Anticancer Res*. 2020 Jul;40(7):4087-4093.
- ¹⁷⁸ van der Mijl JC, Al Hussein Al Awamlh B, Islam Khan A, et al. Validation of risk factors for recurrence of renal cell carcinoma: Results from a large single-institution series. *PLoS One*. 2019;14(12):e0226285. Published 2019 Dec 9.

- 179 Stewart SB, Thompson RH, Psutka SP, et al. Evaluation of the National Comprehensive Cancer Network and American Urological Association renal cell carcinoma surveillance guidelines. *J Clin Oncol*. 2014;32(36):4059-4065.
- 180 Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS. 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):466-801.
- 181 Clague J, Lin J, Cassidy A, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):801-807.
- 182 Crispen PL et al. Outcomes following partial nephrectomy by tumor size. *J Urol*. 2008;180(5):1912-7.
- 183 Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: Indications, techniques and outcomes. *J Urol* 2001;166:6-18.
- 184 Sutherland SE, Resnick MI, MacLennan GT, Goldman HB. Does the size of the surgical margin in partial nephrectomy for renal cell cancer really matter? *J Urol*. 2002;167(1):61-64
- 185 Li G, Luo Q, Lang Z, et al. Histopathologic analysis of stage pT1b kidney neoplasms for optimal surgical margins of nephron-sparing surgery. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(9):1196-1201.
- 186 Raz O, Mendlovic S, Shilo Y, Leibovici D, Sandbank J, Lindner A, et al. Positive surgical margins with renal cell carcinoma have a limited influence on long-term oncological outcomes of nephron sparing surgery. *Urology* 2010;75:277-80.
- 187 Sundaram V, Figenschau RS, Roytman TM, Kibel AS, Grubb RL 3rd, Bullock A, et al. Positive margin during partial nephrectomy: Does cancer remain in the renal remnant? *Urology* 2011;77:1400-3.
- 188 Kang HW et al. Surgical margin does not influence recurrence rate in pT1 clear cell renal cell carcinoma after partial nephrectomy: a multicenter study. *J Surg Oncol*. 2016;114(1):70-4.
- 189 Shah PH et al. Positive surgical margins increase risk of recurrence after partial nephrectomy for high risk renal tumors. *J Urol*. 2016;196(2):327-34.
- 190 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):466-473.
- 191 Sutherland SE, Resnick MI, MacLennan GT, Goldman HB. Does the size of the surgical margin in partial nephrectomy for renal cell cancer really matter? *J Urol*. 2002;167(1):61-64
- 192 Kizilay F, Eskidemir U, Bahceci T, et al. The effect of surgical margin on cancer-specific survival in patients treated with nephron-sparing surgery. *Niger J Clin Pract*. 2019;22(10):1396-1402.
- 193 Li G, Zhu DS, Lang ZQ, et al. Classification of positive surgical margins and tumor recurrence after nephron-sparing surgery for small renal masses. *Cancer Manag Res*. 2018;10:6591-6598. Published 2018 Dec 3.
- 194 Eggen S. Editorial comment on: positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *Eur Urol*. 2010;57(3):472.
- 195 Lam JS, Bergman J, Breda A, Schulam PG. Importance of surgical margins in the management of renal cell carcinoma. *Nat Clin Pract Urol*. 2008;5(6):308-317.
- 196 Yossepowitch O, Thompson RH, Leibovich BC, et al. Positive surgical margins at partial nephrectomy: predictors and oncological outcomes. *J Urol*. 2008;179(6):2158-2163.
- 197 Marchiñena PG, Tirapegui S, Gonzalez IT, Jurado A, Gueglio G. Positive surgical margins are predictors of local recurrence in conservative kidney surgery for pT1 tumors. *Int Braz J Urol*. 2018;44(3):475-482.
- 198 Smith ZL, Pietzak EJ, Meise CK, et al. Simplification of the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma. *Can J Urol*. 2015;22(6):8069-8073.
- 199 Xia L, Hu G, Guzzo TJ. Prognostic Significance of Preoperative Anemia in Patients Undergoing Surgery for Renal Cell Carcinoma: A Meta-analysis. *Anticancer Res*. 2017;37(6):3175-3181.
- 200 Hu Q et al. The prognostic value of C-reactive protein in renal cel carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*. 2014;32(1):50. e1-8.
- 201 Gu L et al. The association of platelet count with clinicopathological significance and prognosis in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(5), e0125538.
- 202 Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):dju124. Published 2014 May 29.

-
- ²⁰³ Boissier R, Campagna J, Branger N, Karsenty G, Lechevallier E. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio in renal oncology: A review. *Urol Oncol.* 2017;35(4):135-141.
- ²⁰⁴ Albisinni S, Pretot D, Al Hajj Obeid W, et al. The impact of neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and haemoglobin-to-platelet ratio on localised renal cell carcinoma oncologic outcomes. *Prog Urol.* 2019;29(8-9):423-431.
- ²⁰⁵ Dall'Oglio MF, Antunes AA, Sarkis AS, et al. Microvascular tumour invasion in renal cell carcinoma: the most important prognostic factor. *BJU Int.* 2007;100(3):552-555.
- ²⁰⁶ Huang H et al. Microvascular invasion as a prognostic indicator in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(7):10779-92.
- ²⁰⁷ Peralta-Venturina MD et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(3): 275-84.
- ²⁰⁸ Edelson MP, Wu WJ, Kurzyna A, Steckel J. Rapid recurrence and radiographic progression of sarcomatoid renal cell carcinoma. *Urol Case Rep.* 2017;16:6-8.
- ²⁰⁹ Chen L et al. Prognostic role of urinary collecting system invasion in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:21325.
- ²¹⁰ Frank I et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol.* 2002;168(6):2395-400.
- ²¹¹ Leibovich BC et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer.* 2003;97(7):1663-71.
- ²¹² Lam JS et al. Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. *Cancer.* 2005;103(12):2517-25.
- ²¹³ Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *J Urol.* 2000;163(2):442-445.
- ²¹⁴ Scosyrev E, Messing EM, Sylvester R, Campbell S, Van Poppel H. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. *Eur Urol.* 2014;65(2):372-377.
- ²¹⁵ Kopp RP, Mehrazin R, Palazzi KL, et al. Survival outcomes after radical and partial nephrectomy for clinical T2 renal tumours categorised by R.E.N.A.L. nephrometry score. *BJU Int* 2014;114:708-18.
- ²¹⁶ Kopp RP, Liss MA, Mehrazin R, et al. Analysis of renal functional outcomes after radical or partial nephrectomy for renal masses ≥ 7 cm Using the RENAL Score. *Urology* 2015;86:312-20.
- ²¹⁷ Deng W, Zhou Z, Zhong J, et al. Retroperitoneal laparoscopic partial versus radical nephrectomy for large (≥ 4 cm) and anatomically complex renal tumors: a propensity score matching study. *Eur J Surg Oncol* 2020;46:1360-5.
- ²¹⁸ Zhang X, Su Z, Lv P, Liu Z, Bai S. Functional, oncological outcomes and safety of nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy in patients with localised renal cell carcinoma with high anatomical complexity: a retrospective cohort study with propensity score matching method. *BMJ Open.* 2021;11(12):e051622. Published 2021 Dec 24.