

UROLOŠKI RAKI

Breda Škrbinc

POVZETEK. Kajenje je pomemben dejavnik tveganja tako raka ledvičnih celic kot urotelijskega raka votlega dela sečil. Obe vrsti raka sta 2–3-krat pogostejši pri moških, najpogosteje pri starih 55–75 let. Urotelijski karcinom se v 85 % pojavlja v neinvazivni obliki, ki je potencialno ozdravljiva z radikalno transuretralno resekcijo (TUR), vendar se rada ponavlja in lahko preide tudi v invazivnega raka sečil. Pri ženskah invazivni urotelijski karcinom sečil praviloma odkrijemo v bolj napredovalih stadijih kot pri moških in tudi smrtnost žensk z urotelijskim karcinomom sečil je večja kot pri moških. Pravočasna in ustrezna urološka diagnostika sta ključni za učinkovito zdravljenje invazivnega urotelijskega karcinoma, ki je praviloma kombinirano (lokalno in sistemsko zdravljenje). Karcinom ledvičnih celic v sodobnem času zaradi pogostih radioloških pregledov odkrivamo v zgodnejših stadijih lokalno omejene bolezni, ki je potencialno ozdravljiva z radikalno operacijo. Kljub temu pa se v 50 % bolezen kasneje ponovi v metastatski obliki. Bolnike z inoperabilnim metastatskim rakom ledvic zdravimo z različnimi skupinami tarčnih zdravil, v zadnjih letih tudi z zaviralci imunskih nadzornih točk. (ang. immune checkpoint inhibitors).

UROTELIJSKI RAK VOTLEGA SISTEMA SEČIL

Epidemiologija in dejavniki tveganja

Rak sečnega mehurja sodi zlasti pri moških med pogostejše vrste raka, rak ledvičnega meha in rak sečevoda pa sta bistveno redkejši vrsti (okvirno razmerje je 20 : 2 : 1). Tako pri ženskah kot pri moških je rak sečil najpogostejši v starostni skupini 55–75 let. Raka votlega sistema sečil je pri ženskah približno 3-krat manj kot pri moških, vendar se tudi pri ženskah incidenca raka sečil vztrajno večja [1–5]. Epidemiološke raziskave kažejo, da je pri ženskah rak sečil praviloma odkrit v kasnejših stadijih kot pri moških, pa tudi smrtnost zaradi raka sečil je pri ženskah večja kot pri moških. Razlogov za te razlike med spoloma je več. Tipična klinična simptomatika hematurije in/ali znakov uroinfekta se med spoloma ne razlikuje, so pa praviloma moški prej napoteni k urologom in na specifične preiskave kot ženske, ki jih pogosto (pre) dolgo zdravijo z diagnozo uroinfekt in jih (pre)pozno napotijo na pregled k urologu. Pomembni dejavniki razlik v incidenci in poteku bolezni med spoloma so tudi različna izpostavljenost dejavnikom tveganja, zlasti kajenju, genetsko ozadje (različna izraženost in aktivnost detoksifikacijskih encimov) in – po izsledkih več raziskav – so zelo pomembne hormonske razlike, saj so hormoni posredno in neposredno vpleteni tako v nastanek karcinoma sečil kot v potek te bolezni [5, 6].

Najpomembnejši dejavniki tveganja raka votlega sistema sečil so kajenje, dolgotrajna raba nekaterih nesteroidnih analgetikov ter izpostavljenost karcinogenom na delovnem mestu, kot so benzidin, 2-naftilamin in 4-aminodifenil. Posebej so ogroženi zaposleni v nekaterih industrijskih panogah, npr. delavci v kemični, lesni, usnjarski, gumarski industriji ter v industriji

plastičnih mas. Sicer med dejavnike tveganja raka sečnega mehurja štejejo tudi njegova pogosta bakterijska vnetja [1, 5, 6].

Patohistološka slika raka votlega sistema sečil

Patohistološko je rak votlega sistema sečil v več kot 90 % prehodnocelični karcinom (urotelijski karcinom); ploščatocelični se pojavlja v 6–8 %, adenokarcinom pa v 2 %. Urotelijski karcinom je v 75 % površinski rak, ki ne prerašča lamine proprije. Invazivni urotelijski karcinom pa jo prerašča in vrašča v mišični sloj ali še globlje, v perivezikalno maščevje in v okolne organe. Pri moškem invazivni karcinom sečnega mehurja najpogosteje prerašča v seminalne vezikule in prostato, pri ženskah pa v uterus in vagino. Po lokalni razširjenosti razlikujemo 3 stadije bolezni, stadij 4 pa označuje razsejano bolezen z razsevki v oddaljenih organih. Urotelijski karcinom votlega sistema sečil ocenjujemo tudi po stopnji malignosti; razlikujemo papilarno urotelijsko neoplazmo nizke stopnje malignosti, urotelijski karcinom nizke stopnje malignosti (gradusa) in urotelijski karcinom visoke stopnje malignosti [7, 8].

Klinična slika

V več kot 80 % se rak sečnega mehurja primarno pokaže z nebolečo mikro- ali makrohematurijo, lahko pa se kaže samo s pogostimi pekočimi ali celo nebolečimi mikcijami, torej s simptomatiko uroinfekta oz. pri moških s simptomatiko benigne hiperplazije prostate (BHP). Uroinfekt pogosto spremlja raka sečnega mehurja, zato je ob ponavljajočih se znakih uroinfekta ali ob neučinkovitem antibiotičnem zdravljenju indicirana čim prejšnja napotitev pacienta k urologu. Če se tumor razširi lokalno, se začno pojavljati tudi suprapubične bolečine oz. bolečine v področju medeničnega dna, ko pa prerašča izstopišča sečevodov, pa je posledica hidronefroza z ledveno bolečino. Kot posledica zasevanja v področne in retroperitonealne bezgavke se zaradi motenih limfne in venske drenaže pojavijo otekline spodnjih okončin, ki so lahko tudi posledica globoke venske tromboze, z zasevanjem v oddaljene organe pa klinični znaki zaradi prizadetosti teh organov (pljuča – suh dražeči kašelj, skelet – lokalizirana napredujoča bolečina, zvečane, na otip čvrste, trde periferne bezgavke itd.) [1, 10].

Diagnostika

Citološka preiskava urina je zaradi zelo majhne občutljivosti (10-odstotne pri karcinomih nizkega in 60-odstotne pri karcinomih visokega gradusa) ob sumu na karcinom votlega sistema sečil nezanesljiva diagnostična metoda. Zato je za pacienta s sumom na karcinom sečnega mehurja kljub negativ-

nemu citološkemu izvidu nujno potrebna cistoskopija. Ob sumu na tumor ledvičnega meha oz. na tumor sečevoda so potrebne intravenska urografija, ultrasonografija/računalniška tomografija (US/CT) trebuha, včasih tudi endoskopska ureteroskopija. Če je tumor sečnega mehurja viden pri cistoskopiji, je za histopatološko opredelitev in za oceno globine njegove invazije treba napraviti še biopsijo, s palpacijo sečnega mehurja pa oceniti še velikosti in pomičnost tumorja. Za zamejitev mišično-invazivne oblike tumorja sečnega mehurja so potrebne še CT ali magnetnoresonančna (MR) tomografija trebuha in rentgenografija prsnih organov. Pri sumu na metastatsko bolezen opravimo še preiskave glede na klinično sliko [1, 8].

Zdravljenje

Ob postavitvi diagnoze ima približno tri četrtine bolnikov površinski karcinom, četrtnina pa mišično-invazivni karcinom sečnega mehurja.

Kirurško zdravljenje

Zdravljenje izbire pri bolnikih s površinskim karcinomom sečnega mehurja sta ali transuretralna resekcija (TUR) ali elektrokoagulacija tumorja. Če je tumorjev več, začetnemu posegu sledi še intravezikalna imuno- ali pa kemo-terapija (BCG, mitomicin). Stanje je po zaključenem zdravljenju treba slediti z rednimi cistoskopijami, ker se površinski karcinom pogosto ponavlja, lahko pa se razvije tudi invazivni urotelijski karcinom. Če so površinski tumorji zelo obsežni ali pa se kljub dopolnilni intravezikalni terapiji ponavljajo, je zdravljenje izbire radikalna cistektomija. Radikalna cistektomija z odstranitvijo področnih bezgavk je tudi standard zdravljenja invazivnega karcinoma sečnega mehurja. Gre za obsežno operacijo, pri kateri ženskam poleg sečnega mehurja in bezgavk odstranijo še maternico, prednjo steno nožnice, ovarije in sečnico, moškim pa prostato in semenske mešičke.

Pri bolnikih s karcinomom ledvičnega meha in sečevoda je standardna operacija nefroureterektomija, pri bolnikih s površinskim karcinomom distalne tretjine sečevoda pa njegova delna resekcija. Prognoza pri površinskem karcinomu ledvičnega meha in sečevoda je enaka kot pri površinskem raku sečnega mehurja (10-letno preživetje je več kot 90-odstotno), pri invazivnem karcinomu ledvičnega meha in sečevoda pa je slabša kot pri invazivnem karcinomu sečnega mehurja, (10-letno preživetje je 10–15-odstotno) [7, 8].

Zdravljenje z obsevanjem

Pri nekaterih bolnikih z lokalno omejenim mišično-invazivnim karcinomom sečnega mehurja je možno ohranitveno zdravljenje – kombinacija TUR,

sistemske kemoterapije in obsevanja. Njihovo preživetje je enako kot tistih, zdravljenih z radikalno kirurgijo. Kombinirano zdravljenje, ki vključuje sodobne obsevalne tehnike, večini bolnikov ohrani relativno normalno funkcijo sečnega mehurja. Tak izid je prej izjema kot pravilo po redko izbranem zdravljenju samo z radikalnim obsevanjem, za katero so potrebne višje doze.

Sistemsko zdravljenje

Karcinom sečnega mehurja je kemosenzitivnen. Zato lahko kombinirana kemoterapija, ki temelji na preparatih platine (cisplatin, karboplatin), pri bolnikih z metastatsko boleznijo doseže tudi večletne zazdravitve oz. remisije bolezni.

Izsledki najnovejših raziskav kažejo, da je kombinacija kemoterapije in imunskega zdravljenja dragocena novost v zdravljenju bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim karcinomom sečnega mehurja. V sodobno sistemsko zdravljenje vključujemo tudi zaviralce imunskih nadzornih točk (ang. *immune checkpoint inhibitors*), kot so atezolizumab, nivolumab in pembrolizumab. Bolniki jih večinoma dobro prenašajo. Ker gre za imuno-modulacijsko zdravljenje, so seveda tudi neželeni učinki avtoimunske narave. Najpogosteje prizadenejo kožo, pljuča in prebavila, lahko pa avtoimunske vnetje zajame kateri koli organ ali tkivo. Ob rednem in skrbnem nadzoru sicer lahko neželene učinke imunskega zdravljenja učinkovito in hitro omejimo s pravočasnim ukrepanjem.

Metaanalize kliničnih raziskav so pri bolnikih z lokalno omejeno boleznijo pokazale 5-odstotno absolutno izboljšanje celokupnega preživetja, če so bili poleg radikalne operacije pred njo deležni tudi neoadjuvantega ali - po njej – adjuvantnega sistemskega zdravljenja s kombinirano kemoterapijo. Zato tudi bolnike z lokalno omejenim rakom sečnega mehurja, ki so za to primerni in se s kombiniranim sistemsko-kirurškim zdravljenjem tudi strinjajo, dodatno zdravimo s kemoterapevtiki, po možnosti pred operacijo, ko jih bolniki načeloma lažje prenesejo kot po njej. Uroonkološko zdravljenje praviloma celostno načrtujemo na sestanku multidisciplinarnega konzilija [9–13].

LEDVIČNI RAK

Epidemiologija in nevarnostni dejavniki

Ledvični rak je pri odraslih redka oblika raka. Pri moških se pojavlja 2-krat pogosteje kot pri ženskah, največkrat – podobno kot rak votlega sistema sečil – v starostni skupini od 50–70 let. Nevarnostni dejavniki ledvičnega raka so čezmerna telesna teža, kajenje, arterijska hipertenzija, pogosta raba nesteroidnih analgetikov (še zlasti posledična nefropatija), redko pa tudi nekatere družinsko pogojene bolezni (sindrom von Hippel-Lindau) [1, 4].

Patohistološka slika

Klinično s pojmom primarni ledvični rak označujemo samo raka ledvičnega parenhima in ga zato imenujemo rak ledvičnih celic, rak ledvičnega meha skupaj z rakom sečevodov in rakom sečnega mehurja pa uvrščamo v raka votlega sistema sečil. Gre za biološko različni vrsti raka sečil, kar posledično pomeni tudi drugačen način zdravljenja.

Razlikujemo več patohistoloških tipov raka ledvičnih celic. Klasično poznani osnovni tipi ledvičnega raka so svetlocelični, papilarni, kromofobni in slabo diferencirani (sarkomatoidni). Sodobne klasifikacije pa upoštevajo nova spoznanja bazične cito- in histomorfologije, imunohistokemije, citogenetičnih dognanj ter molekularne patologije in obsegajo precej več tipov ledvične neoplazije. Ne glede na to je med primeri raka ledvičnih celic še vedno najpogostejši (v približno 80 %) svetlocelični karcinom. Na drugem mestu (s približno 10 %) je papilarni karcinom (tip I + tip II). Obe vrsti vznikneta v proksimalnih ledvičnih tubulih [5].

Klinična slika

Ob vse pogostejši uporabi slikovnih diagnostičnih preiskav (rentgenografije pljuč, US trebuha, CT, MR slikanja) je tudi vse več naključno odkritih primerov ledvičnega raka zgodnjih stopenj, ko bolezen klinično še ni očitna. Klasični znaki lokalno omejenega, praviloma pa že napredovalega ledvičnega raka, so hematurija, ledvena bolečina in tipna tumorska masa v trebuhu. Z napredovanjem bolezni se lahko pojavijo še splošni, nespecifični simptomi in znaki, kot so slabo počutje s hujšanjem, dvigi telesne temperature in anemija, v kasnejših fazah metastatske bolezni tudi slabost, bruhanje, splošna oslabelost in pa znaki s strani prizadetih organov (zvečane obodne bezgavke, otekline spodnjih okončin, varikokela, zvečana jetra, skeletne bolečine, kašelj in še nekateri drugi).

Bolniki z ledvičnim rakom imajo pogosto tudi paraneoplastični sindrom z raznimi znaki: z arterijsko hipertenzijo, policitemijo, hiperkalcemijo, nemetastatsko jetrno disfunkcijo, Cushingovim sindromom ali motnjami presnove glukoze. Med najpogostejše neendokrine sindrome sodijo amiloidoza in anemija, nekatere nevromiopatije, vaskulopatije, nefropatije in koagulopatije.

Diagnostika

Ob sumu na ledvičnega raka je poleg osnovnih laboratorijskih preiskav ključna US trebuha. Od zamejitvenih preiskav sta za načrt zdravljenja potrebni še CT trebuha in rentgenografska ali računalniška tomografija prsnega koša. S

temi preiskavami ocenimo lokalno razširjenost primarnega ledvičnega tumorja in iščemo morebitne zasevke v oddaljenih organih. Druge preiskave načrtujemo usmerjeno glede na klinično sliko.

Zdravljenje

Ob postavitvi diagnoze ima približno 50 % bolnikov lokalno omejeno bolezen (omejeno na ledvični parenhim), 15 % lokalno razširjeno bolezen (skozi Gerotovo fascijo in v področne bezgavke), 25 % pa napredovalo, metastatsko oblezno. V približno 50 % primerov bolezen napreduje v metastatsko obliko, in to tudi več let po uspešnem kirurškem posegu v času lokalno omejene bolezni. Kar pri 85 % teh bolnikov se metastatska bolezen razvije že v prvih treh letih po operaciji zaradi primarnega tumorja.

Kirurško zdravljenje

Če bolezen in pacientovo splošno psihofizično stanje dopuščata kirurško zdravljenje, je radikalna operacija indicirana za vse bolnike z ledvičnim rakom, in to tako v lokalno omejeni kot metastatski bolezni. Cilj posega je odstranitev primarnega tumorja in po možnosti vseh zasevkov. Če radikalna operacija ni izvedljiva, se kirurg odloči za čim boljše citoredukcijo (zmanjševalno operacijo), ki zmanjša breme bolezni in olajša tudi nadaljnje sistemsko zdravljenje. Pri manjših, lokalno omejenih tumorjih z negativnimi področnimi bezgavkami je možnost ozdravitve 90-odstotna. Večji ko je primarni tumor ali bolj ko prerašča v okolna tkiva ali že zaseva v področne bezgavke, bolj se manjša možnost ozdravitve. Pomembno je, da je z radikalno operacijo primarnega tumorja in kirurško odstranitvijo vseh zasevkov pri nekaterih bolnikih z manjšim obsegom metastatske bolezni mogoče doseči dolgotrajno remisijo.

Za bolnike s karcinomom ledvic, ki ne privolijo v kirurško zdravljenje ali zanje ni primerno zaradi spremljajočih bolezni ali kakšnega drugega razloga, so na voljo nekatere intervencijske radiološke metode, kot so embolizacija, visokofrekvenčna radioablacija (HFRA), krioterapija in termoterapija primarnega tumorja pa tudi oddaljenih zasevkov.

Sistemsko zdravljenje metastatskega ledvičnega raka

Ledvični rak je kemo- in hormonsko rezistenten. Nova spoznanja iz biologije rakave celice – odkritje biološke vloge gena von Hippel-Lindau (VHL), ki je pri večini bolnikov s sporadično obliko ledvičnega raka mutiran oz. zaradi epigenetskih modifikacij zavrt – so po letu 2000 v zdravljenje metastatskega ledvičnega raka prinesla prva res učinkovita zdravila, t.i. tarčna zdravila.

Proteinski kompleks VHL v normoksemiji inhibira sistem transkripcijskih proteinov za številne rastne dejavnike. V hipoksiji ledvičnega parenhima se njegovo inhibicijsko delovanje zmanjša, stimulirani rastni dejavniki pa omogočijo prilagoditev ledvičnega parenhima hipoksičnemu okolju. Enak učinek, to je stimulacijo številnih rastnih dejavnikov, ima ob pojavu ledvičnega raka tudi mutirani oz. funkcijsko zavrti gen VHL, le da ob tem ni regulatornega mehanizma, ki bi zavrl nenadzorovano stimulacijo rastnih dejavnikov, kar se končno odrazi v razvoju raka. S tarčnimi zdravili v večini primerov ($\approx 75\%$) dosežemo mirovanje (stagnacijo) bolezni, le pri manjšem deležu bolnikov pa zmanjšanje njenega obsega (regresijo). Ob napredovanju (progresiji) bolezni po začetnem učinkovitem zdravljenju anti-VEGFR (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor Receptors*), je poleg drugih linij tarčnih zdravil tudi v zdravljenju raka ledvic uveljavljeno imunsko zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk (nivolumab).

Sodobno sistemsko zdravljenje ledvičnega raka je praviloma kronično. Bolniki z dobro in srednje dobro prognozo so lahko zdravljeni z več zaporednimi linijami tarčnih in imunskih zdravil tudi 5 let in več. Bolnike ves čas sistemskega zdravljenja vodi internist onkolog. Ker pa gre za intenzivno in zahtevno zdravljenje, ki se lahko zapleta tako z neželenimi učinki kot napredovanjem bolezni, je zdravljenje bolnikov z metastatskim rakom multidisciplinarno: glede na aktualne probleme se v zdravljenje nujno vključujejo tako izbrani osebni zdravniki kot tudi specialisti ustreznih kliničnih strok [17–22].

Zdravljenje z obsevanjem

Obsevanje bolnikov z ledvičnim rakom je praviloma le blažilno/podporno. Najpogosteje je potrebno protibolečinsko obsevanje kostnih zasevkov in zasevkov v osrednjem živčevju. Ob preraščanju tumorja v obledvično maščevje ali po resekciji R1/R2 pri nas bolnikov dopolnilno ne obsevamo. Prav tako paliativno ne obsevamo bolnikov s primarnim ledvičnim tumorjem [1].

LITERATURA

1. Burger, M, Catto, JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013; 63 (2): 234–41.
2. Linehan WM, Zbar B, Leach F, et al. Cancers of the genitourinary system. In Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (editors). *Cancer: Principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1139–268.
3. Linehan WM, Bates SE, Yang JC. Cancer of the kidney. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (editors). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:1140–64.
4. Incidenca raka v Sloveniji 2013. Ljubljana: Onkološki Inštitut – Register raka za Slovenijo, 2016.
5. Dobruch J, Daneshmed S, Fisch M. Gender and bladder cancer: A collaborative review of etiology, biology, and outcomes. *Eur Urol* 2016; 69: 300–10.

6. Grivas DP, Melas M, Papavassilou AG. The biological complexity of urothelial carcinoma: Insights into carcinogenesis, targets and biomarkers of response to therapeutic approaches. *Semin Cancer Biol* 2015; 35: 125–32.
7. Droller MJ. *Bladder cancer: Current diagnosis and treatment*. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2001.
8. Dalbagni G. The management of superficial bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4: 254–60.
9. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S; Feng AC; Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 666–75.
10. Sedmak B. Malignni tumorji mehurja. *Zdrav Vestn* 2003; 72: 27–31.
11. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361 (9373): 1927–34.
12. Červek J, Čufer T, Zakotnik B, Kragelj B, Borštnar S, Matos T, Žumer-Pregelj M. Invasive bladder cancer: our experience with bladder sparing approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41 (2): 273–8.
13. Kragelj B. Phase II study of radiochemotherapy with vinblastine in invasive bladder cancer. *Radiother Oncol* 2005; 75: 44–7.
14. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. *Cochrane DB Syst Rev* 2006; 19 (2) CD006018.
15. Kamat AM, Bellmunt BJ, Galsky MD, Konety BR, Lamm DL, Langham D, et al. Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of bladder carcinoma. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 68.
16. Sringley JR, Dalahun B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1469–89.
17. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figling RA, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JCO* 2006; 24: 16–4.
18. Brugarolas J. Renal-cell carcinoma – molecular pathways and therapies. *NEJM* 2007; 356 (2): 185–7.
19. Samlowski WE, Vogelzang NJ. Emerging drugs for the treatment of metastatic renal cancer. *Expert Opin Emerging Drugs* 2007; 12 (4): 605–18.
20. Escudier B. Advanced renal cell carcinoma: current and emerging management strategies. *Drugs* 2007; 67 (9): 1257–64.
21. Escudier B, Padmanee S, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S. CheckMate 025 randomized phase 3 study: Outcomes by key baseline factors and prior therapy for nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2017 (in press); pridobljeno na internetnem naslovu <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.02.010>.
22. Escudier B, Porta E, Schmidinger M, Algaba F; Patard JJ; Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 26 (Supp 5): v174–7.