

**Упатства за дијагноза, третман и следење на пациенти со
карцином на бубрег**

(РАБОТНА ВЕРЗИЈА)

**ЈЗУ “Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија” – Скопје
08/2023**

Инциденца и епидемиологија

Карциномот на бубрег опфаќа околу 3% и 5% од сите малигни болести кај возрасни мажи и жени соодветно, со тоа претставува 7ми најчест карцином кај мажите и 10ти кај жените. Во статистиката покрај реналниот карцином се вбројани и уротелиалниот карцином од пиелон, RCC претставува околу 80% од сите бубрежни карциноми.

После скоро две декади на зголемен раст, RCC инциденцата покажува знаци на плато во последните години, а стапката на смртност од карцином на бубрег севкупно се израмни. Овие модели се во согласност со извештаите за случајна дијагноза и надолно поместување на стадиумот и големината на туморот, со широката употреба на неинвазивни радиолошки техники, што овозможува честа и рана детекција на RCC, со потенцијално курабилен тек. Помеѓу добро познатите ризик фактори за RCC како што се пушењето цигари, обезноста и хипертензијата, конзумирањето на кафе со кофеин го намалува ризикот од RCC, додека пак без кофеинското кафе го зголемува ризикот од агресивен clear cell RCC.

Понатаму, RCC исто така се чини дека е почест кај пациенти со напреднат стадиум на бубрежно затајување или цистична бубрежна болест, кај пациенти на дијализа, бубрежна трансплантација или со туберозна склероза. 2-3% од сите RCC се хердитарни, а се опишани и неколку автосомни доминантни синдроми, најчеста од нив е Hippel–Lindau (VHL) болста. Пациентите со мултипли и билатерални лезии и/или други поврзани нарушувања треба да бидат тестирана за стекнати мутации, бидејќи истите е значајно да се препознаат.

Дијагноза, патологија и молекуларна биологија

50% од RCC се детектираат како случаен наод, што ја прави класичната тријада од грбна болка, видлива хематурија и палпабилна абдоминална маса помалку фреквентна во однос на минатото. И покрај тоа RCC останува интернистички карцином кој се детектира најчесто преку паранеопластичен синдром како што е хиперкалцемија, неочекувана треска, еритроцитоза и Stauffer синдром (знаци за холестаза неповрзани со туморска инфилтрација на црн дроб или внатрешна црно- дробна болест, што најчесто се повлекува по бубрежна туморска ресекиција) се уште се релативно чести.

Сомнение за RCC треба да поттикне лабораториска верификација на елевирани серумски креатинин, број на хемоглобин, леукоцити и тромбоцити, односот лимфоцити - неутрофили, лактат дехидрогеназа, CRP и серумскиот калциум. Некои од овие тестови се прогностички за преживување и се користат за утврдување на ризик во рамките на различни прогностички системи.

Повеќето случаи на RCC се со сомнителен наод на имиџинг. Сомнежот најчесто е поставен преку УЗ и понатамошен КТ наод, кој што дава процена за локалната инвазија и евентуалното зафаќање на лимфни јазли или постоење на далечни метастази. MRI може да обезбеди дополнителни информации за локалната напреднатост и венското ширење со детектирање на туморски тромби.

За точен стејџинг на RCC, КТ на бели дробови, абдомен и мала карлица со контраст е задолжителен, коскен скен и КТ на мозок (или MRI) не е препорачано во рутинска клиничка пракса. FDG-PET не е стандарден метод во дијагностика и не треба да се користи во стејџинг на ccRCC.

Core биопсија на реналниот тумор овозможува хистопатолошка потврда на болеста со висока сензитивност и специфичност, особено пред третман со абалтивни техники. Финалната хистопатолошка дијагноза, калсификација, градус и евалуацијата на прогностичките фактори е базирана врз основа на нефректомија кога е возможно.

Патолошка класификација (оценување)

Последните измени на хистопатолошката класификација на ренален тумор според СЗО се објавени во 2016 и се базирани на туморската хистологија, хромозомските алтерации и молекуларните патеки. ccRCC претставува 80% од малигните ренални тумори кај возрасни и останати 20% кои припаѓаат на различни хистолошки подтипови со различни хистолошки, молекуларни и цитогенски профили. Папиларниот и хромофобниот RCCs сочинуваат 80% од не-ccRCCs.

Папиларниот RCCs кој претставува хетерогена болест се карактеризира со:

- Тип 1 RCCs почесто асоциран со MET или мутации на епидермален фактор на раст (EGFR)
- Тип 2 RCCs - агресивен фенотип асоцирани со SETD2 мутации, CDKN2A мутации и TFE3 фузија.

Кај папиларниот тип 2 RCC со фамилијарна историја на болеста, потребно е да се испита мутацијата за фумарат хидратаза (FH). Главна цел во дијагностицирањето на хромофобниот RCC, посебно кај еозинофилниот хистолошки подтип, е диференцијалната дијагноза со онкоцитомата. Хромофобниот RCC има дифузна позитивност за цитокератин 7 (CK7), каде онкоцитомите се негативни или имаат фокална позитивност за CK7. Хромофобниот RCC покажува почест губиток на хромозоми, но помалку соматски мутации. Најчест мутирачки ген е тумор супресорниот протеин TP53 (32%). А најчести онкогени патеки кај овие тумори се mTOR патеките.

Кај млади пациенти под 40 години потребно е да се исклучат MiT и tRCCs. Дијагнозата се базира на IHH и FISH за да се демонстрира присуството на TFE3/TFEB реаранжман. Неодамна Argani et al го објавија првиот случај на TFEB амплифициран RCCs кај повозрасен пациент. Овие тумори се представени со високо градусни еозинофилни клетки со некрози и папиларна или псевдопапиларна архитектура. Експресијата на меланоцитни маркери е варијабилна и FISH анализите покажале различни високи нивоа на TFEB генска амплификација. Прогнозата на таквите тумори е лоша и најчесто се со напреднат стадиум со појава на метастази. CDC (карцином на собирен канал) или карцином на Белиновиот канал е високо агресивен RCC кој потекнува од собирните канали на бубрегот. Неодамнешната специфична генска експресија покажала дека CDC се издвоила како уникатен ентитет помеѓу бубрежните карциноми. Овие тумори се карактеризираат со имуни профили со просечно тумор-инфилтрирачки лимфоцити од 22%.

Прогностички фактори утврдени од страна на ISUP и WHO 2016 класификација за RCC се:

- Хистопатолошкиот подтип на туморот
- ISUP нуклеоларниот градус (наместо предходниот Фурман градус)
- Саркоматоидна и/или рабдоидна диференцијација која го дефинира туморот од 4 ти степен.
- Присуството на некроза
- Микроваскуларна инвазија
- pTNM стејџинг
- Опис на не - неопластичното ренално ткиво

Стадиумско групирање и проценка на ризик

Треба да се користи системот за стадиумско групирање UICC TNM

Table 2. UICC TNM 8 staging of RCC [18]**T—primary tumour**

- TX Primary tumour cannot be assessed
- T0 No evidence of primary tumour
- T1 Tumour 7 cm or less in greatest dimension, limited to the kidney
 - T1a Tumour 4 cm or less
 - T1b Tumour more than 4 cm but not more than 7 cm
- T2 Tumour more than 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney
 - T2a Tumour more than 7 cm but not more than 10 cm
 - T2b Tumour more than 10 cm, limited to the kidney
- T3 Tumour extends into major veins or perinephric tissues but not into the ipsilateral adrenal gland and not beyond Gerota fascia
 - T3a Tumour extends into the renal vein or its segmental branches, or tumour invades the pelvicalyceal system or tumour invades perirenal and/or renal sinus fat (peripelvic) fat but not beyond Gerota fascia
 - T3b Tumour extends into vena cava below diaphragm
 - T3c Tumour extends into vena cava above the diaphragm or invades the wall of the vena cava
- T4 Tumour invades beyond Gerota fascia (including contiguous extension into the ipsilateral adrenal gland)

N—regional lymph nodes

- NX Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0 No regional lymph node metastasis
- N1 Metastasis in regional lymph node(s)

M—distant metastasis

- M0 No distant metastasis
- M1 Distant metastasis

pTNM pathological classification^a**Stage**

Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stage IV	T4	Any N	M0
	Any T	Any N	M1

^aThe pT and pN categories correspond to the T and N categories.
 pTNM, pathological tumour, node, metastasis; RCC, renal cell carcinoma;
 TNM, tumour, node, metastasis; UICC, Union for International Cancer Control.

Reprinted from [18] with permission from John Wiley & Sons, Inc.

Процена на ризик

Проширеноста на болеста, хистологијата, градусот и клиничките фактори имаат прогностичка вредност при RCC и може да се користат во локализирана или метастатска болест.

Локализирана болест. Различни пре и постоперативни скорови се развиени за да се процени прогнозата при RCC, и се користи за ризик-адаптирано следење. Најчесто користени модалитети за оценување на ризикот од прогресија при локализирана болест се: тумор -

стадиумот, големината, градусот и некрозата (SSIGN) и UCLA системот за интегрирано стадиумско групирање (UISS).

Напредната болест. MSKCC бил златен стандард за процена од ризик за време на цитокинската терапија кај метастатски RCC (mRCC), и се уште често се користи. IMDC ескорот со кој пациентите се стратифицирани според присуството на шест ризик фактори:

- Карнофски перформанс статусот < 80 %
- Хемоглобин понизок од долната нормална граница
- Време од дијагнозата до третманот од една година
- Коригиран калциум над горната граница
- Тромбоцити над горната нормална граница
- Неутрофили над горната граница

Table 3. SSIGN score for localised RCC [19]		
Feature		Score
Pathological T category of primary tumour (as per 2002 TNM staging)	pT1a	0
	pT1b	2
	pT2	3
	pT3a-pT3c	4
	pT4	4
Regional lymph node status (as per 2002 TNM staging)	pNx or pN0	0
	pN1 or pN2	2
Tumour size	<10 cm	0
	10 cm or more	1
Nuclear grade	1 or 2	0
	3	1
	4	3
Histological tumour necrosis	No	0
	Yes	1
Scores	Group	5-year metastasis-free survival rate (%)
0–2	Low risk	97.1
3–5	Intermediate risk	73.8
6 or more	High risk	31.2

RCC, renal cell carcinoma; SSIGN, size, stage, grade and necrosis; TNM, tumour, node, metastasis.
Adapted from [19], with permission from John Wiley & Sons, Inc.

Table 4. UISS risk groups and 5-year disease-specific survival [20]

Patient group		Prognostic group			
		T stage	Fuhrman grade	ECOG status	5-year disease-specific survival (%)
Localised disease (N0, M0)	Low risk	1	1–2	0	91.1
		1	1–2	1 or more	80.4
	High	1	3–4	Any	
		2	Any	Any	
		3	1	Any	
		3	2–4	Any	
		4	Any	Any	
3	2–4	1 or more	54.7		
4	Any	Any			
Metastatic disease	Low risk	N ₁ M ₀	Any	Any	32
		N ₂ M ₀ /M ₁	1–2	0	
	Intermediate risk	N ₂ M ₀ /M ₁	1–2	1 or more	19.5
			3	0, 1 or more	
			4	0	
	High	N ₂ M ₀ /M ₁	4	1 or more	0

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; UISS, University of California Los Angeles Integrated Staging System. Reprinted from [20] with permission. © 2004 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

Table 5. Median OS estimates in first- and second-line RCC according to IMDC risk groups

Number of risk factors	Risk category	Median OS (months)	
		First line [24]	Second line [23]
0	Favourable	43.2	35.3
1–2	Intermediate	22.5	16.6
3–6	Unfavourable	7.8	5.4

IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium; OS, overall survival; RCC, renal cell carcinoma.

Молекуларна прогноза и биомаркери

ClearCode34 е 34- генски експресивен панел кој овозможува класификација на ccRCC во две подкатегории clear cell A (ccA) и clear cell B (ccB), поврзани со OS и преживување без релапс. Во метастатскиот сетинг, актуелна е имунохистохемиската експресија на PD-L1. Во неколку клинички студии, експресијата на PD-L1 се покажала како негативен прогностички знак. Од друга страна докажан е ефектот кај пациентите со PD-L1 експресија на комбинирана терапија со имуни -checkpoint инхибитори. Покрај тоа ангиогенезата, IFN -у одговорот и миелоидните

инфламаторни гени се испитуваат дополнително за предвидување на одговорот на VEGFR, TKI и имунотерапија. PD-L1 експресијата не треба рутински да се применува и е биомаркер за понатамошен третман.

Менаџирање на локализирана/ локорегионална болест

Улогата на хирургијата и локализираниот третман

T1 тумори <7cm. Парцијална нефректомија се препорачува како преферирана опција при тумори до 7cm ограничени на органот (елективна индикација). Парцијална нефректомија може да се направи преку отворен, лапароскопски или роботски потпомогнат пристап. Кај пациенти со компрометирана бубрежна функција, солитарен бубрег или билатерални тумори, парцијалната нефректомија е исто така стандарден третман, без разлика на големината на туморот (императивна индикација). Лапароскопската радикална нефректомија се препорачува доколку парцијалната нефректомија е технички неизводлива. Радиофреквентните или криоаблативните третмани се алтернативни пристапи особено за пациенти со мали кортикални тумори (<3cm), наследен РЦЦ и мултипни билатерални тумори. Ренална биопсија се препорачува за да се потврди малигната болест и подгрупата. Системските наоди од RFA и PN сугерираат на долгорочен CSS за RFA еднаков на PN со ниска стапка за метастазирање но лесно повисока стапка на локална рекурентност компарирано со PN и CA.

Активното следење е алтернативна опција кај постари пациенти со посериозни придружни коморбидитети или оние кои имаат изгледи за кратко преживување и солидни ренални тумори помали од 4 cm. Растењето на реналните тумори (3mm/годишно) е ниско во повеќето случаи и прогресијата до метастатска болест е пријавена во 1-2% од случаите.

T2 тумори (>7 cm). Лапароскопска радикална нефректомија е преферирана опција.

Локално напреднат RCC (T3 и T4)

Отворената радикална нефректомија останува стандарден третман иако може да се земе предвид и лапароскопски пристап. Систематска адреналектомија или екстензивна лимфна дисекција не се препорачува кога абдоминалниот КТ не покажува зафатеност на адреналните и лимфните јазли. Ресекцијата на венски тромби е предизвик и е асоцирана со висок ризик од компликации.

Адјувантна терапија

Резултатите од неколку RCTs за адјувантен sunitinib (S-TRAC, ASSURE), sorafenib (ASSURE) и razoranib (PROTECT), покажале дека само S-TRAC бил позитивен за неговата примарна цел -DFS, но без бенефит в OS. Овие резултати довеле до одобрување на sunitinib од страна на FDA, но EMA, не одобрила ни еден од овие лекови како резултат на дисбалансот помеѓу ризикот и клиничкиот бенефит. Неодамнешна анализа на S-TRAC, ASSURE и PROTECT не покажа значајни статистички ефекти во однос на адјувантната VEGFR таргет терапија и подобрување на DFS или OS кај пациентите со интермитентен/ висок ризик на локално или регионално ресециран RCC. Подобрување во DFS може да се постигне со употреба на режим со полна доза кај високо ризична болест, но адјувантниот третман е поврзан со повеќе несакани ефекти од висок градус.

Неoadјувантните пристапи се сеуште експериментални особено за ресектибилните тумори и не треба да се препорачуваат надвор од клиничките студии.

Менаџирање на метастатска болест

Улога на хирургијата и локалниот третман

Во ерата на имуноterapiјата циторедуктивната нефректомија се препорачувала кај пациентите со добар перформанс статус [1, A]. Две рандомизирани студии (CARMENA и SURTIME) ја истражувале улогата на CN (циторедуктивна нефректомија) во ерата на VEGFR- таргет терапија. Додека SURTIME била недоволна, CARMENA демонстрирала дека CN како прв третман од избор не треба веќе да се смета за стандарден протокол кај асимтоматски пациенти со среден и низок ризик. CN го зголемува морбидитетот и морталитетот и нема јасни докази со кој овај третман би се утврдил како супериорен. Кај пациенти со локални симптоми од примарниот тумор или скоро комплетен одговор на системската терапија CN како тековен третман останува како опција. Резултатите од CARMENA и SURTIME, не треба да доведат до изоставање на CN кај пациенти со добар перформанс статус и големи примарни тумори и за пациенти со симптоматски примарни лезии. CN не се препорачува кај пациенти со лош перформанс статус.

Метастазектомија и други локални третмани, вклучително WBRT, RT, SRS, SBRT, CyberKnifeVR RT и хипофракционирана RT може да се користат кај одредени пациенти, по мултидисциплинарни прегледи.

Системски преглед на 16 студии со вклучени 2350 пациенти го идентификувал влијанието на локалниот третман за метастатска форма на RCC. Резултатите укажале на бенефитот од комплетна метастазектомија за OS и CSS. Нема утврдени препораки за било кој системски третман после метастазектомија. Пациентите е потребно да бидат разгледани од страна на мултидисциплинарен тим. Добар PS, солитарни или олигометастази, метахрона болест со период без болест >2 години, отсуство на прогресија при системска терапија, низок или интермитентен Фурманов градус и комплетна ресекција се асоцирани со прифатлив исход по локален третман на метастази од RCC.

Системски третман за ccRCC

Препораките воглавно се однесуваат на светлоклеточната хистологија бидејќи најмногу од првичните студии се направени на овој чест хистолошки подтип. Дополнително препораките ќе се разликуваат според стратификацијата на ризикот (види погоре). Соодветното време за започнување со системска терапија не е добро дефинирано. Поради индолентниот курс на RCCs, периодот на обесрвација пред почеток со третман треба да се земе во предвид, посебно кај пациентите со лимитирани туморски граници и малку симптоми. Ова индиректно е потврдено со исходот кај пациентите кои преминале на активен агенс по краток период на употреба на плацебо во плацебо - контрола студија во фаза III [II, C]. Безбедноста од опсервација е сугерирана од ретроспективни и потврдена со проспективни студии.

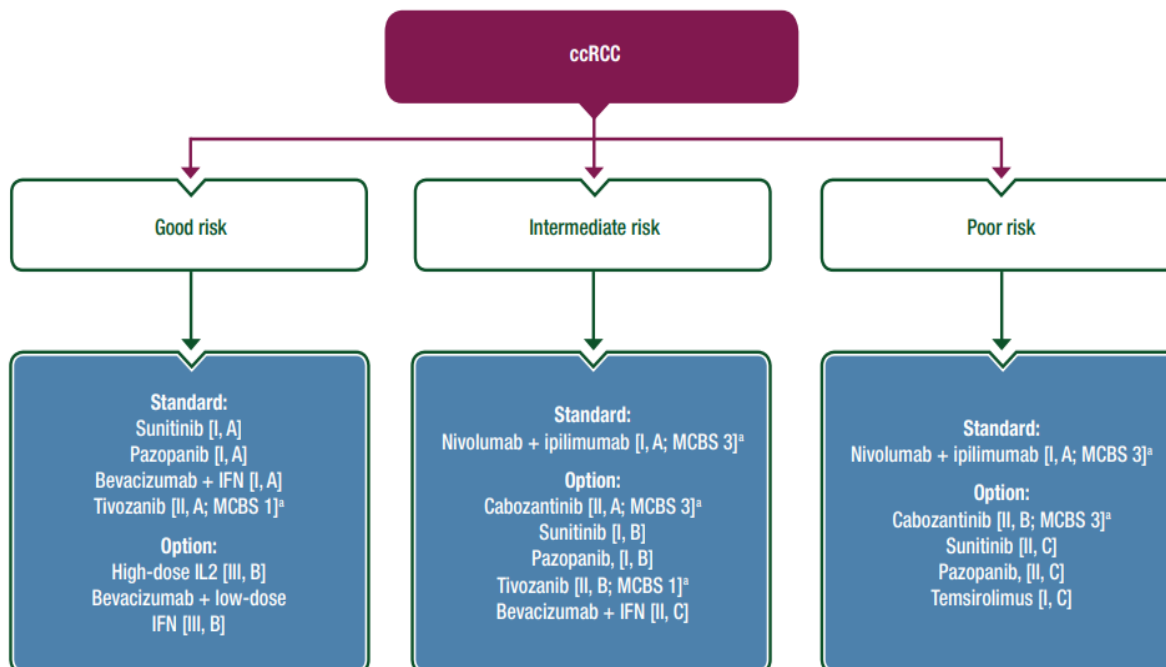


Figure 1. Systemic first-line treatment of ccRCC.

Прволиниски третман

Три третмани имаат покажано ефикасност во фаза 3: bevacizumab (во комбинација со IFN), sunitinib и pazopanib. Сите три лека се регистрирани врз основа на подобрувањето на преживувањето без прогресија на болеста споредено со IFN или плацебо. Pazopanibот не се покажал како инфериорен во однос на sunitinib во (фаза 3 студија). Ефикасноста на двата лека е потврдена во податоците добиени од студии во реалниот свет и овие два TKI се во моментот најчесто користените третмани кај пациенти со добар и среден ризик. Tivozanib селективен VEGF инхибитор, се покажало дека го подобрува PFS и стапката на одговор споредено со sorafenib, особено кај пациентите со добра прогноза, и е одобрен од страна на ЕМА како прва линија на третман.

Temsirolimus е тестиран во фаза III студија кај пациенти со лоша прогноза, при што се покажало подобрување на вкупното преживување споредено со интерферонот или комбинација на темсиролимус и интерферон.

Неодамнешна студија во фаза III покажала дека комбинацијата на nivolumab и ipilimumab е супериорна во однос на sunitinib кај пациентите со среден и лош ризик, но не и во групата на пациенти со добра прогноза. Во групите со средена и лоша прогноза оваа комбинација го подобрила OS и стапката на одговор, со висока стапка на комплетен одговор (9,4%). Спротивно на тоа и стапката на одговор и PFS биле подобри со sunitinib во групата со добра прогноза. Како додаток на тоа во голема студија во фаза III, пријавена е одредена ефикасност со sorafenib, високи дози IL2 и ниски дози IFN комбинирани со bevacizumab, која што терапија може да се земе во предвид како можна опција кога стандардните третмани не се достапни. IFN-а како моно-агенс не треба веќе да се зема во предвид како стандардна опција. Финално, базирано на рандомизирана студија во II фаза, cabozantinib се смета за супериорен во однос на sunitinib, со подобар PFS и стапка на одговор и е одобрен од страна на ЕМА во прва линија на третман кај пациенти со лоша и средена прогноза. Базирано на досегашните податоци се чини корисно изборот на третман да се базира на ризик класификацијата. Кај пациентите со добра прогноза sunitinib, pazopanib или bevacizumab комбиниран со IFN, треба да останат како стандарден протокол. Tivozanib и останатите агенси да се применат во услови

кога е тоа достапно

Второлиниски третман

Доказ за активноста на инхибиторите на тирозин киназата после цитокините е покажан со sorafenib, pazopanib, axitinib и tivozanib. Сунитиниб има покажано активност во овој сетинг [III,A] . Но, бидејќи VEGF таргетираната терапија сега е прволиниски стандарден третман, се намалува бројот на пациенти кои се лекуваат со цитокини.

После прволинискиот третман со VEGF таргетирана терапија и axitinib и everolimus активни и може да се препорачуваат. Двата лека покажуваат значајно подобро преживување без прогресија на болеста во однос на плацебо (everolimus) или sorafenib (axitinib). Во однос на неодамнешни студии во фаза III, sorafenibот може исто да се земе во предвид.

Второ-линискиот третман е значително модифициран по резултатите од две големи студии кои покажале подобрување во OS со nivolumab и cabozantinib, споредено со everolimus. И двете студии покажале значајно подобрување на OS и стапката на одговор, додека PFS бил подобар само во студијата за cabozantinib. Во двете студии пациентите може да се третираат по една или две линии со ТКИ.

Јасно е дека достапноста на овие два лека е хетерогена и неколку ситуации при нивна примена треба да бидат дефинирани

- Ако само nivolumab е достапен, треба да биде препорачан
- Ако се достапни и nivolumab и cabozantinib се препорачува било кој лек
- Комбинацијата на lenvatinib и everolimus покажало подобрување во PFS и OS споредено со everolimus, што е утврдено со рандомизирана студудија од 150 пациенти и е одобрено од страна на FDA и EMA (оваа комбинација треба да се земе во предвид само кога nivolumab или cabozantinib не може да бидат применети).
- Ако ниту еден од овие лекови не е достапен, може да се користат verolimus или axitinib.

Оптималното траење на на терапијата, посебно со nivolumab останува нејасно, како и бенефитот од терапијата по прогрес на болеста.

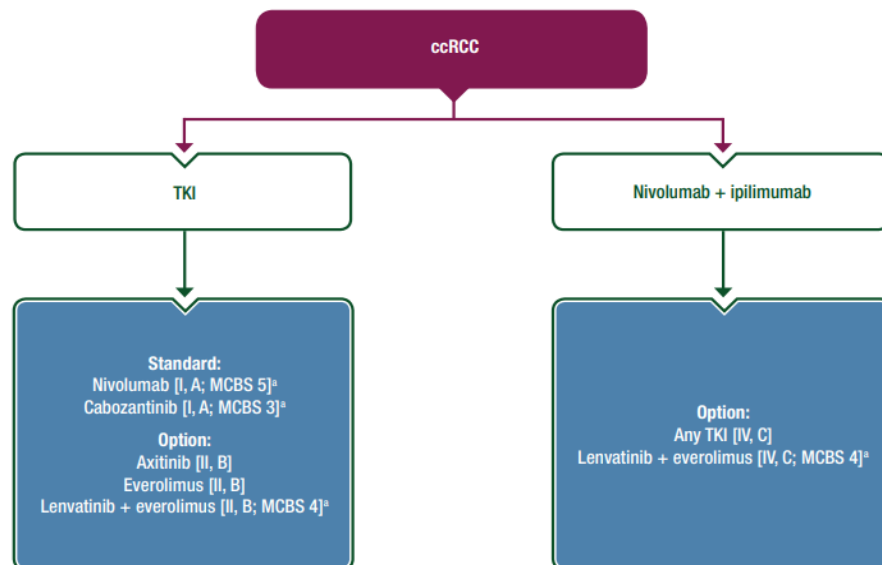


Figure 2. Second-line treatment of ccRCC.

Третолиниски третман

- Ако пациентите се веќе третирани со два TKI, се препорачуваат, или nivolumab или cabozantinib. Ако овие два лека не се достапни, everolimus останува прифатлива опција.
- Кај пациентите третирани со еден TKI и nivolumab, се препорачува cabozantinib
- Пациентите третирани со еден TKI и cabozantinib, nivolumabот е лек од избор но прифатливи опции се и axitinib или everolimus.
- Пациентите предходно третирани со VEGF- таргет терапија и mTOR инхибитор, sorafenib покажал соодветна активност. Nivolumab или cabozantinib исто така може да бидат препорачани при ваков сетинг. Конечно друг TKI или повторно вклучување на истиот, е можна опција.

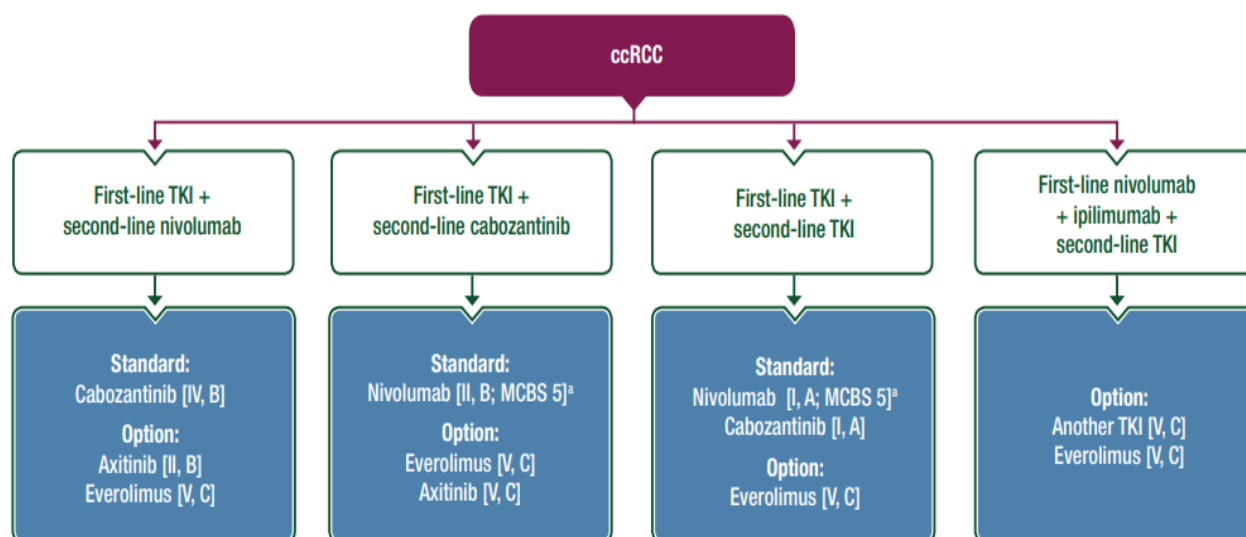


Figure 3. Third-line treatment of ccRCC.

Медицински третман на метастатска болест со несветло-клеточна хистологија (non-ccRCC)

Поради реткоста на овај тип на тумори и реткото вклучување во контролни фаза III студии, моменталните податоци се базираат на мали проспективни студии и подгрупи од големи студии, најчесто насочени на TKI или mTOR инхибитор. Иако нема дефинитивни одговори, овие студии го фаворизираат sunitinib над употребата на everolimus. Овие студии сугерирале дека пациентите со не-светлоклеточен карцином може да имаат бенефит од третман со everolimus, sorafenib, pazopanib или temsirolimus. Во студиите биле вклучени само пациенти со папиларен и хромофобен тип на тумори.

Неодамнешни клинички податоци за checkpoint инхибитори, сугерирале на клиничка активност кај пациенти со non-ccRCCи ја поддржале нивната употреба кај такви предходно третирани пациенти. По првата линија на терапија, нема достапни препораки за понатамошен третман.

Како додаток на општите препораки некои специфични ситуации треба да бидат земени во предвид:

- cMET инхибиторите покажале активност кај папиларниот RCC со cMET мутација или

амплификација. Crizotinib или друг cMET инхибитор како на пример cabozantinib се јавуваат како прифатлива опција наместо вообичаениот VEGF TKIs.

- Некои пациенти со хромофобен RCC може да имаат бенефит од mTOR инхибитор
- Некои податоци сугерираат дека саркоматоидните тумори се високо инфламирани тумори, најчесто со лоши прогностички фактори и се сензитивни на имуни чек поинт инхибитори. Употребата на nivolumab/ipilimumab комбинација треба да биде сметана како добра опција за овие пациенти.
- Конечно, CDCs (и исто медуларните карциноми) се опишани како по агресивни уротелиални тумори отколку RCCs и може да се земе во предвид и хемотераписки третман за нив.
- Ниедна од овие генски препораки не може да се градира, со оглед на тоа што податоците се лимитирани и не може да се дадат јасни препораки.

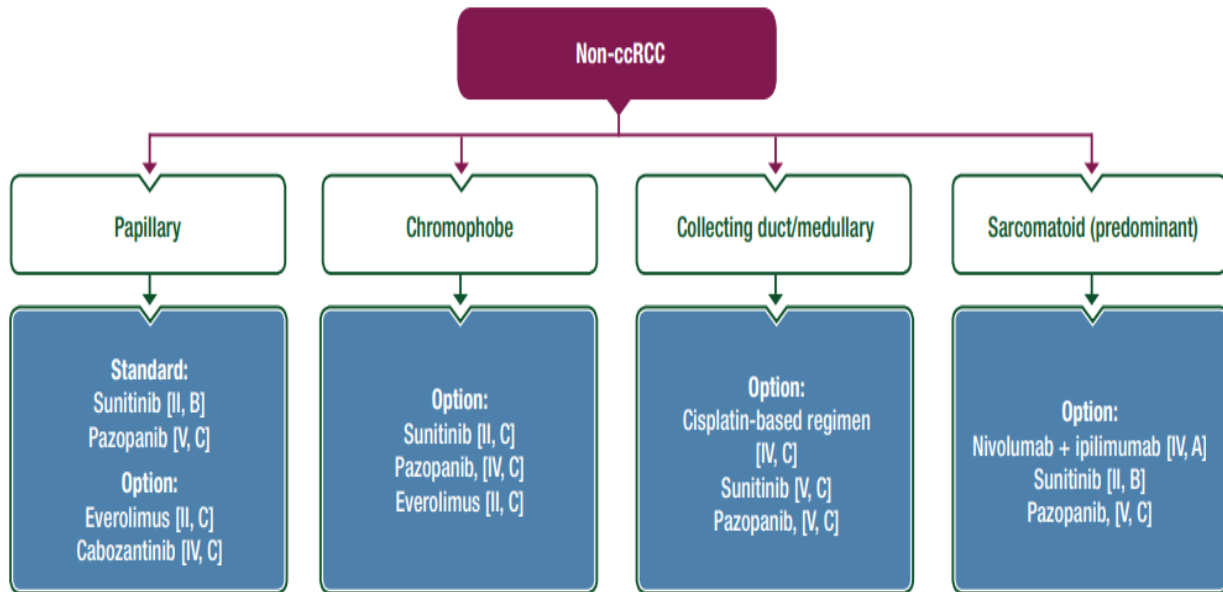


Figure 4. Systemic first-line treatment of non-ccRCC.
Non-ccRCC, non-clear cell renal cell carcinoma.

Улогата на радиотерапијата и бисфосфонатите

Иако радиосензитивноста на RCC не е перфектна, ова сепак не е радиорезистентна болест. RT се покажало дека обезбедува добра симптоматска палијација и локална контрола на RCC зависно од дозата која може да се испорача. Постојат податоци од студии кои сугерираат на тоа дека радиорезистентноста на RCC може да биде надмината со користење на високи дози по фракција, третман испорачан преку високо прецизните RT како што се SBRT, што може да се искористи во различни ситуации како што се нересектабилен локално рекурентен карцином или олигометастатска болест.

RT може да се користи за третман на нересектабилна локална или рекурентна болест со цел подобрување на локалната контрола. За пациенти кај кои оперативен зафат не може да се реализира, поради лошиот PS или несоодветни клинички услови. RT може да биде опција ако другите локални терапии како RFA не се соодветни. Модерните имицинг водени RT техники како што се VMAT или SBRT се потребни за да овозможат да се испорача висока биолошка доза. RT е ефективен третман за палијација на локален или симптоматски mRCC или да се спречи прогресијата на метастатска болест на критични локализации како што се коски и мозок. За симптоматски коскени метастази, локална RT (или како единечна фракција или фракциониран курс) може да обезбеди олеснување на симптомите во 2/3 од случаите, а кај

20-30% и комплетно исчезнување на симптомите. Пациентите со компресија на 'рбетен мозок, ограничена метастатска болест и добри прогностички фактори може да бидат подложени на оперативен зафат.

Во менаџмент на mRCC, кај пациентите со мозочни метастази, користењето на кортикостероиди може да обезбеди ефективно, времено олеснување на централната симптоматологија. WBRT помеѓу 20 и 30 Gy во 4–10 фракции соодветно е ефективна за контрола на симптомите. За пациентите со добра прогноза, со единечна нересектабилна мозочна метастаза SRS со или без WBRT може да дојде во предвид. Препораките се пред почеток со anti-VEGF терапија, најпрво да се стават под адекватна контрола мозочните метастази.

Мултидисциплинарен менаџмент е потребен за да се обезбеди оптимална грижа за пациентите со mRCC со коскени метастази. Пристапот треба да е индивидуализиран согласно проширеноста на коскените метастази, локацијата и потенцијалните последици од нив. Кај широко распространети коскени метастази, бисфосфонатна терапија со zoledronic acid се покажала ефективна со значително редуцирање на SREs и одложување на времето до првата SREs. RANKL инхибиторот - denosumab во рандомизирани студии се покажал неговиот ефект во одложување на SRE до 4,3 месеци и не е инфериорен во однос на zoledronic acid, а согласно неговата субкутана апликација и без потреба од ренален мониторинг за прилагодување на дозата.

Table 7. ESMO-MCBS table for new therapies/indications in renal cell carcinoma^a

Therapy	Disease setting	Trial	Control	Absolute survival gain	HR (95% CI)	QoL/Toxicity	ESMO-MCBS score ^b
Nivolumab, a PD-1 checkpoint inhibitor	Advanced clear cell renal cell carcinoma previously treated with one or two regimens of antiangiogenic therapy	Study of nivolumab versus everolimus in pre-treated advanced or metastatic clear-cell renal cell carcinoma (CheckMate 025) [51] Phase III NCT01668784	Everolimus Median OS: 19.6 months	OS gain: 5.4 months	OS HR: 0.73 (0.57–0.93)	Improved toxicity profile and QoL	5 (Form 2a)
Cabozantinib	Advanced renal cell carcinoma in adults following prior vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors	A study of cabozantinib (XL184) versus everolimus in subjects with metastatic renal cell carcinoma (METEOR) [53] Phase III NCT01865747	Everolimus Median OS: 16.5 months	OS gain: 4.9 months	OS HR: 0.66 (0.53–0.83)	–	3 (Form 2a)
Lenvatinib in combination with everolimus	Advanced or metastatic renal cell carcinoma following one prior vascular endothelial growth factor-targeted therapy	Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial [54] Phase II NCT01136733	Everolimus Median OS: 15.4 months	OS gain: 10.1 months	OS HR: 0.51 (0.30–0.88)	–	4 (Form 2a; secondary end point of OS in a small phase II randomised study)
Nivolumab in combination with ipilimumab	First-line therapy for intermediate- and poor-risk advanced metastatic renal cell carcinoma	Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma (CheckMate 214) [29, 68] Phase III NCT02231749	Sunitinib Median OS: 26.0 months	OS gain: 7.3 months ^c	OS HR: 0.63 (0.44–0.89)	QoL benefit reported in exploratory evaluation ^d	3 (Form 2a)
Tivozanib	Recurrent or metastatic renal cell carcinoma with clear cell component, and prior nephrectomy	Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma [46] Phase III NCT01030783	Sorafenib Median PFS: 9.1 months	PFS gain: 2.8 months	PFS HR: 0.80 (0.64–0.99)	OS NS No QoL benefit	1 (Form 2b)

^aEMA approvals from January 2016.

^bESMO-MCBS version 1.1 [69]. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee.

^cCalculated conservative estimate of gain based on upper limit of 95% CI (HR 0.78).

^dNot eligible for QoL adjustment.

CI, confidence interval; EMA, European Medicines Agency; ESMO-MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; HR, hazard ratio; NS, not significant; OS, overall survival; PD-1, programmed cell death protein 1; PFS, progression-free survival; QoL, quality of life.

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR RELAPSE OR STAGE IV DISEASE

FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY			
Risk	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Favorable^a	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib + nivolumab^b (category 1) • Lenvatinib + pembrolizumab^b (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + avelumab^b • Cabozantinib (category 2B) • Ipilimumab + nivolumab^b • Pazopanib • Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Active surveillance^c • Axitinib (category 2B) • High-dose IL-2^d (category 2B)
Poor/intermediate^a	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib + nivolumab^b (category 1) • Ipilimumab + nivolumab^b (category 1) • Lenvatinib + pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + avelumab^b • Pazopanib • Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib (category 2B) • High-dose IL-2^d (category 3) • Temezirolimus^e (category 3)

SUBSEQUENT THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
<ul style="list-style-type: none"> • Cabozantinib (category 1) • Lenvatinib + everolimus • Nivolumab^b (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib (category 1) • Axitinib + pembrolizumab^b • Cabozantinib + nivolumab^b • Ipilimumab + nivolumab^b • Lenvatinib + pembrolizumab^b • Pazopanib • Sunitinib • Tivozanib^g (category 1) • Axitinib + avelumab^b (category 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Everolimus • Bevacizumab^f (category 2B) • High-dose IL-2 for selected patients^d (category 2B) • Sorafenib (category 3) • Temezirolimus^e (category 2B) • Belzutifan (category 2B)

SYSTEMIC THERAPY FOR NON-CLEAR CELL HISTOLOGY^h		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
<ul style="list-style-type: none"> • Clinical trial • Cabozantinib • Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Lenvatinib + everolimus • Nivolumab^b • Nivolumab + cabozantinib • Pembrolizumab^b 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib • Bevacizumab^f • Bevacizumab^f + erlotinib for selected patients with advanced papillary RCC including hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC)-associated RCC (See HERED-RCC-D) • Bevacizumab^f + everolimus • Erlotinib • Everolimus • Nivolumab + ipilimumab (category 2B) • Pazopanib • Temezirolimus^e (category 1 for poor-prognosis risk group; category 2A for other risk groups)

Следење, долгорочни импликации и преживување

До сега нема јасни докази дека раниот третман на метастазите резултира со подобар одговор компарирано со одложениот.

Шемата за следење за локализиран RCC по операција треба да зависи од терапевтските можности и ресурси. КТ на торакс и абдомен на 3-6 месеци во првите 2 години а потоа годишни КТ иследувања кај ниско ризичните пациенти. За време на системската терапија препорачани се КТ иследувања на 2-4 месеци за да се верифицира одговорот и резистентноста на терапијата. Иако не е перфектен RECIST останува најфреквентен метод за евалуација на ефектот од терапијата.

На УКРО - Скопје, одлуката за избор на третман кај пациентот ја донесува ординирачкиот лекар - радиотерапевт-онколог, во согласност со стручниот конзилиум составен од раководители на одделите во истата институција. Притоа се одбира третманската опција која е во согласност со податоците од протоколите на медицина базирана на докази, соодветно со моменталната нејзина достапност и економска (буџетска) ограниченост во државата и институцијата.

Достапна терапија на УКРО:

Таргет терапија: TKI, ограничено достапни (од условен буџет на УКРО) - Sunitinib, Pazopanib.