




Smjernice | Guidelines

Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom bubrega

Clinical guidelines for diagnostics, treatment and monitoring of patients with kidney cancer

Tomislav Omrčen¹ , Tihana Boraska Jelavić¹, Marijan Šitum², Katarina Vilović³, Krešimir Dolić⁴, Dag Zahirović⁵, Ira Pavlović Ružić⁶, Kristian Krpina⁶, Marijana Jazvić⁷, Boris Ružić⁸, Monika Ulamec⁹, Marija Gamulin¹⁰, Milena Gnjidić¹⁰, Željko Kaštelan¹¹, Marijana Čorić¹², Ana Marija Alduk¹³, Maja Drežnjak Madunić¹⁴, Josipa Jović Zlatović¹⁵, Zvonimir Curić¹⁶, Eduard Vrdoljak¹

¹ Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split

² Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split

³ Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split

⁴ Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split

⁵ Klinika za radioterapiju i onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

⁶ Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

⁷ Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

⁸ Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

⁹ Klinički zavod za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

¹⁰ Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

¹¹ Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

¹² Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

¹³ Klinički zavod za dijagnostiku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

¹⁴ Zavod za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek

¹⁵ Odjel za onkologiju, Opća bolnica Šibenik, Šibenik

¹⁶ Odjel za onkologiju, Opća bolnica Dubrovnik, Dubrovnik

Deskriptori

KARCINOM BUBREŽNIH STANICA – dijagnoza, liječenje, patologija; TUMORI BUBREGA – dijagnoza, liječenje, patologija; TUMORSKI STADIJ; NEFREKTOMIA – metode; PROTUTUMORSKI KEMOTERAPIJSKI PROTOKOLI – terapijska uporaba; MULTIMODALNO LIJEČENJE; SMJERNICE; HRVATSKA

Descriptors

CARCINOMA, RENAL CELL – diagnosis, pathology, therapy; KIDNEY NEOPLASMS – diagnosis, pathology, therapy; NEOPLASM STAGING; NEPHRECTOMY – methods; ANTINEOPLASTIC COMBINED CHEMOTHERAPY PROTOCOLS – therapeutic use; COMBINED MODALITY THERAPY; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SAŽETAK. Svjetlostanični karcinom bubrežnih stanica najčešći je oblik raka bubrega. Klinički je uglavnom asimptomatski, a samo se kod manjeg postotka bolesnika očituje hematurijom, tupom boli i palpabilnom masom u truhu. Najčešće se otkrije slučajno tijekom radioloških pregleda zbog nekoga drugog razloga. Dijagnoza raka bubrega potvrđuje se patohistološkim nalazom nakon provedene dijagnostičke obrade. Odluka o liječenju donosi se temeljem kliničke procjene stadija bolesti i drugih čimbenika rizika. Ovisno o tome, mogućnosti liječenja uključuju kirurški zahvat, sustavnu terapiju malim molekulama, imunoterapiju, kemoterapiju u odabranih bolesnika te palijativnu radioterapiju. U tekstu koji slijedi predstavljene su kliničke upute radi standardizacije postupaka i kriterija postavljanja dijagnoze, liječenja i praćenja bolesnika s rakom bubrega u Republici Hrvatskoj.

SUMMARY. Clear cell cancer is the most common form of kidney cancer. Clinically, it is mostly asymptomatic, and only a small proportion of patients present with hematuria, pain, and palpable abdominal mass. It is most commonly detected incidentally during radiological examinations for other causes. Diagnosis of kidney cancer is confirmed by pathohistological findings after the radiological imaging procedures. The decision on optimal treatment is based on a clinical assessment, stage of the disease and the presence of other risk factors. Depending on this, treatment options include surgical procedure, systemic treatment with small molecules, immunotherapy, chemotherapy in selected patients, and palliative radiotherapy. In the following text clinical guidelines have been presented to standardize procedures and criteria for diagnosing, treating and monitoring kidney cancer patients in the Republic of Croatia.

Ove su smjernice napisane za sve medicinske stručnjake koji sudjeluju u skrbi za bolesnike s rakom bubrega, a radi postizanja najviših standarda pri dijagnosticiranju, liječenju i praćenju tih bolesnika. U njihovoj su izradi sudjelovali članovi Hrvatskoga onkološkog društva, Hrvatskog društva za internističku onkologiju, Hrvatskog društva za patologiju i sudsku medicinu, Hrvatskog društva radiologa i Hrvatskoga urološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora.

Pisanje ovih smjernica nije financijski potpomognuto.

✉ Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Tomislav Omrčen, <https://orcid.org/0000-0002-7656-7877>
Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu,
Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21000 Split;
e-mail: tomislavomrcen@yahoo.com

Primljeno 6. kolovoza 2019., prihvaćeno 23. rujna 2019.

Inicijalni plan liječenja bolesnika s rakom bubrega treba donijeti multidisciplinarni tim koji se mora sastojati od urologa, radiologa, patologa i onkologa. Liječenje se može započeti i bez sastanka multidisciplinarnog tima samo u hitnim stanjima.

Incidencija

Prema podacima hrvatskog Registra za rak iz 2018. godine, incidencija raka bubrega u Hrvatskoj iznosi 16,3 na 100.000 stanovnika (u muškaraca 21,4; u žena 11,5). U 2015. godini u Hrvatskoj je od raka bubrega oboljelo 686 osoba (435 muškaraca i 251 žena). Rak bubrega u muškaraca čini 4% (6. sijelo), a u žena 3% (10. sijelo) svih zloćudnih tumora.¹

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju patohistološke potvrde bolesti nakon kirurškog zahvata ili biopsije, a iznimno temeljem citološke punkcije.

Patologija

Oko 90% svih zloćudnih tumora bubrega čini rak bubrežnih stanica (engl. *Renal cell carcinoma* – RCC), a oko 80% RCC-a čini rak svijetlih stanica (engl. *clear cell*).²

Patološki opis u bioptičkim uzorcima trebao bi sadržavati: smještaj uzorka, histološki tip, sarkomatoidne i rabdoidne osobitosti, histološki gradus, prisutnost nekroze, prisutnost limfovaskularne invazije, dodatne patološke nalaze.

Patološki opis nakon nefrektomije trebao bi sadržavati: smještaj uzorka, veličinu tumora, histološki tip, sarkomatoidne i rabdoidne osobitosti, histološki gradus, prisutnost nekroze, prisutnost limfovaskularne invazije, proširenost tumora, rubove (perinefritičkoga masnog tkiva, mekog tkiva bubrežnog sinusa, Gerotine fascije, renalne vene i uretera, a za parcijalnu nefrektomiju bubrežnog parenhima i kapsule), regionalne limfne čvorove i dodatne patološke nalaze.^{3–9}

Sarkomatoidna i rabdoidna svojstva tumora karakteristična su za bolest visokoga gradusa i mogu se javiti u bilo kojem histološkom tipu karcinoma bubrežnih stanica. Pri stupnjevanju primjenjuje se sustav SZO/ISUP-a (*International Society of Urological Pathology*) koji je testiran na svjetlostaničnom i papilarnom karcinomu bubrega.⁹

Dijagnostička obrada radi određivanja stadija bolesti

Dijagnostička obrada mora sadržavati: anamnezu i klinički pregled, kompletnu krvnu sliku i biokemijske pretrage krvi (među ostalim serumski kalcij, AST, ALT, bilirubin, laktat dehidrogenazu, serumski kreati-

nin, ureju, alkalnu fosfatazu), analizu urina, CT trbuha i zdjelice s kontrastnim sredstvom, MR trbuha (ako sumnjamo na infiltraciju donje šuplje vene; umjesto CT-a pri alergiji na kontrastno sredstvo), RDG srca i pluća / CT prsišta, biopsiju suspektne lezije ili citološku punkciju (za potvrdu dijagnoze), citologiju urina i ureteroskopiju (pri sumnji na urotelni tumor). Prema kliničkoj indikaciji (postojanje koštanih simptoma, povišena vrijednost alkalne fosfataze, neurološki simptomi), potrebno je napraviti i scintigrafiju skeleta, CT ili MRI mozga (ili druge odgovarajuće dijagnostičke testove pri sumnji na metastatsku bolest u mozgu) (III).¹⁰

Stadiji bolesti

Određivanje stadija bolesti provedeno je prema 8. izdanju TNM-klasifikacije iz 2016. godine.¹¹ Na **tablici 1.** prikazano je 8. izdanje TNM-klasifikacije raka bubrega.

Plan liječenja

Odluku o liječenju donosi multidisciplinarni tim na temelju pažljive kliničke procjene rizika s obzirom na stadij bolesti, bolesnikovu dob, histološki tip tumora i stupanj zloćudnosti te sijelo metastatske bolesti, a u skladu s kriterijima MSKCC-a (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) i IMDC-a (*International Metastatic RCC Database Consortium*).^{10,12,13}

Liječenje bolesnika s lokaliziranim tumorom (stadiji I. – III.)

Kirurški pristup uključuje radikalnu nefrektomiju i pošteđni kirurški zahvat – parcijalnu nefrektomiju (engl. *Nephron-sparing surgery* – NSS). Oba pristupa imaju svoje prednosti i rizike koji moraju uravnotežiti dugotrajnu bubrežnu funkciju i očekivano preživljenje bolesnika.

Radikalna nefrektomija uključuje perifascijalnu resekciju bubrega, resekciju perirealnoga masnog tkiva, regionalnih limfnih čvorova (dijagnostički postupak radi točnog određivanja TNM-stupnja) i istostrane nadbubrežne žlijezde (samo pri velikom tumoru na gornjem polu bubrega i ako CT opisuje promijenjen izgled nadbubrežne žlijezde). Radikalni kirurški zahvat preporučuje se kod širenja tumora na donju šuplju venu. Resekcija limfnih čvorova nije terapijska metoda, nego prognostička (velik postotak bolesnika sa zahvaćenim limfnim čvorovima dobiva relaps bolesti s udaljenim rasadnicama bez obzira na limfadenektomiju). Radikalna nefrektomija može biti otvorena ili laparoscopska (konvencionalna ili potpomognuta robotom). Sva tri pristupa imaju jednake stope preživljenja vezanoga za rak (engl. *cancer free survival*) (IA).^{14,15}

Parcijalnu nefrektomiju treba provoditi u odabranih bolesnika s bilateralnim tumorima, onih s nasljednim

TABLICA 1. TNM-KLASIFIKACIJA RAKA BUBREGA
TABLE 1. TNM CLASSIFICATION OF KIDNEY CANCER

Deskriptori T, N i M 8. izdanja TNM-klasifikacije raka bubrega <i>T, N, M descriptors of TNM classification of kidney cancer</i>			
Primarni tumor (T)/Primary tumour (T)			
TX – primarni se tumor ne može procijeniti <i>/Primary tumour cannot be assessed</i>			
T0 – nema dokaza o postojanju primarnog tumora <i>/No evidence of primary tumour</i>			
T1 – tumor veličine do 7 cm, ograničen na bubreg <i>/Tumour < 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney</i>			
T1a – tumor veličine do 4 cm, ograničen na bubreg <i>/Tumour < 4 cm or less</i>			
T1b – tumor veličine od 4 do 7 cm, ograničen na bubreg <i>/Tumour > 4 cm but < 7 cm</i>			
T2 – tumor veći od 7 cm, ograničen na bubreg <i>/Tumour > 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney</i>			
T2a – tumor veličine od 7 do 10 cm, ograničen na bubreg <i>/Tumour > 7 cm but < 10 cm</i>			
T2b – tumor veći od 10 cm, ograničen na bubreg <i>/Tumours > 10 cm, limited to the kidney</i>			
T3 – tumor se širi u velike glavne vene ili perirenalno tkivo, ali ne u istostranu nadbubrežnu žlijezdu niti izvan Gerotine ovojnice <i>/Tumour extends into major veins or perinephric tissues but not into the ipsilateral adrenal gland and not beyond Gerota fascia</i>			
T3a – tumor zahvaća bubrežnu venu ili njezine segmentalne ogranke i/ili infiltrira sustav bubrežnih vrčeva i zdjelice i/ili zahvaća perirenalno tkivo i/ili mast bubrežnog sinusa, ali se ne širi izvan Gerotine ovojnice <i>/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</i>			
T3b – tumor zahvaća šuplju venu ispod ošita <i>/Tumour extends into the vena cava below diaphragm</i>			
T3c – tumor zahvaća šuplju venu iznad ošita ili zahvaća njezinu stijenku <i>/Tumour extends into vena cava above the diaphragm or invades the wall of the vena cava</i>			
T4 – tumor se širi izvan Gerotine ovojnice, uključujući istostranu nadbubrežnu žlijezdu. <i>/Tumour invades beyond Gerota fascia (including contiguous extension into the ipsilateral adrenal gland)</i>			
Regionalni limfni čvorovi (N)/Regional Lymph Nodes (N)			
NX – regionalni limfni čvorovi ne mogu se procijeniti <i>/Regional lymph nodes cannot be assessed</i>			
N0 – nema rasadnica u regionalnim limfnim čvorovima <i>/No regional lymph node metastasis</i>			
N1 – rasadnice u regionalnim limfnim čvorovima <i>/Metastasis in regional lymph node(s)</i>			
Udaljene rasadnice (M)/Distant Metastasis (M)			
M0 – nema udaljenih rasadnica/ <i>No distant metastasis</i>			
M1 – udaljene rasadnice/ <i>Distant metastasis</i>			
Stadiji raka bubrega prema TNM-deskriptorima <i>/Stages of kidney cancer according to TNM descriptors</i>			
Stadij I./Stage I	T1	N0	M0
Stadij II./Stage II	T2	N0	M0
Stadij III./Stage III	T3	N0	M0
	T1 – 3	N1	M0
Stadij IV./Stage IV	T4	bilo koji N/Any N	M0
	Bilo koji T/Any T	bilo koji N/Any N	M1

tumorima bubrega, bolesnika s jednim bubregom, kod neadekvatne funkcije drugog bubrega i u bolesnika s malim unilateralnim tumorima (tumori T1a i T1b).^{10,40–45} Parcijalna nefrektomija može se izvesti otvorenim zahvatom ili laparoskopskim (konvencionalnim ili potpomognutim robotom) s usporedivim ishodom (IA).^{14,15}

Ablativne metode (radiofrekventna ablacija, krioblacija, mikrovalna ablacija) mogu se primijeniti u odabраних bolesnika s tumorima T1a (pri izraženim komorbiditetima, solitarnom bubregu, oštećenoj bubrežnoj funkciji, multiplim malim tumorima bubrega) (III).¹⁰

Adjuvantno liječenje lokaliziranoga svjetlostaničnog raka bubrega visokog rizika

Za većinu bolesnika s lokaliziranim i radikalno operiranim rakom bubrega adjuvantno liječenje nije indicirano. Adjuvantno liječenje sunitinibom tijekom godine dana može se razmatrati kod bolesnika sa svjetlostaničnim rakom bubrega gradusa 3 ili 4, III. stadija (IIB).¹⁶

Liječenje bolesnika s uznapredovalim i metastatskim rakom bubrega (IV. stadij)

Procjena rizika

Prognostički modeli razvijeni su da bi se kombinacijom neovisnih prognostičkih čimbenika definirale rizične skupine bolesnika i preživljenje bolesnika s metastatskom bolešću.

Najčešće se rabi model koji se razvio u Memorial Sloan Kettering Cancer Center u New Yorku, SAD, u vrijeme kliničkih studija liječenja metastatskog raka bubrega interferonom alfa. Prognostički čimbenici ovog modela jesu:

1. vrijeme od dijagnoze do početka liječenja kraće od 12 mjeseci,
2. Karnofskyjev indeks niži od 80%,
3. serumski laktat dehidrogenaza (LDH) viša 1,5 puta od gornje granice normalne vrijednosti,
4. korigirana vrijednost serumskog kalcija viša od gornje granice normalne vrijednosti,
5. serumski hemoglobin niži od donje granice normalne vrijednosti.

Bolesnici bez negativnoga prognostičkog čimbenika spadaju u povoljnu prognostičku skupinu, oni s 1 do 2 čimbenika u srednju (intermedijarnu), a oni s 3 do 5 čimbenika u nepovoljnu (lošu) prognostičku skupinu.¹²

Drugi prognostički model nastao je analizom populacije bolesnika s metastatskim rakom bubrega koji su liječeni ciljanom terapijom usmjerenom prema vazoendotelnom čimbeniku rasta (VEGF), a zove se IMDC ili Hengov model. Taj model uključuje ove negativne prognostičke čimbenike:

1. vrijeme od dijagnoze do početka liječenja kraće od 12 mjeseci,
2. Karnofskyjev indeks niži od 80%,
3. korigirana vrijednost serumskog kalcija viša od gornje granice normalne vrijednosti,
4. serumski hemoglobin niži od donje granice normalne vrijednosti,
5. vrijednost neutrofila viša od gornje granice normalne vrijednosti,
6. vrijednost trombocita viša od gornje granice normalne vrijednosti.

I prema ovom modelu, bolesnici se dijele u tri skupine, ovisno o broju zastupljenih čimbenika rizika: povoljna skupina (bez čimbenika rizika), srednja (intermedijarna) skupina (1 – 2 čimbenika rizika), nepovoljna (loša) skupina (3 ili više čimbenika rizika).¹³

Kirurški zahvat (nefrektomija s metastazektomijom ili bez nje, metastazektomija) indiciran je kod bolesnika u IV. stadiju bolesti u ovim situacijama: inicijalno oligometastatska bolest (nefrektomija uz metastazektomiju), razvoj oligometastatske bolesti nakon nefrektomije i dugog razdoblja bez bolesti (metastazektomija), kirurški resektabilan primarni tumor s multiplim rasadnicama (citoreduktivna nefrektomija u odabranih bolesnika povoljne prognostičke skupine) prije sustavnog liječenja, palijativna nefrektomija (kod bolesnika s metastatskom bolešću koji se prezentiraju hematurijom ili drugim simptomima vezanima za primarni tumor), potencijalno resektabilna sijela rasadnica (IIA).^{17–19}

Palijativna radioterapija važna je komplementarna metoda liječenja koja je indicirana pri liječenju ponajprije koštanih ili moždanih rasadnica te rasadnica drugih sijela prema odluci multidisciplinarnog tima.^{20,21} Ovdje se želi naglasiti važnost cjelokupne kontrole bolesti. Naime, ako je bolest znatnim dijelom pod kontrolom (regresija ili stacionarno stanje), a jedno je ili nekoliko sijela u progresiji, vrijedi pokušati primijeniti radioterapiju ili kiruršku resekciju, radi postizanja maksimalne kontrole bolesti.¹⁰

Aktivno praćenje odabranih, asimptomatskih bolesnika s metastatskim, indolentnim predominantno svjetlostaničnim karcinomom bubrega

Dio bolesnika s uznapredovalim rakom bubrega pokazuje indolentni tijek bolesti pa bi aktivno praćenje moglo biti početni pristup toj skupini bolesnika (IIC).²²

Sustavno liječenje bolesnika s metastatskim predominantno svjetlostaničnim karcinomom bubrega

Prva linija liječenja uključuje: sunitinib, pazopanib, bevacizumab s interferonom alfa, temsirolimus,

kabozantinib, nivolumab s ipilimumabom, interleukin 2.^{23–29}

Druga i kasnije linije liječenja uključuju: nivolumab, kabozantinib, everolimus s lenvatinibom, aksitinib, everolimus, sorafenib.^{30–35}

Sustavno liječenje bolesnika s metastatskim nesvjetlostaničnim karcinomom bubrega

Liječenje papilarnog karcinoma uključuje: sunitinib, pazopanib, temsirolimus, everolimus, aksitinib.^{36–40}

U liječenju tumora sa sarkomatoidnim osobitostima primjenjuje se kemoterapija koja uključuje kombinaciju gemcitabina i doksorubicina.^{41,42}

Pri liječenju karcinoma sabirnih kanalića (Bellinijev tumor) primjenjuje se kemoterapija koja uključuje gemcitabin s cisplatinom ili gemcitabin s karboplatinom.⁴³

Na **tablici 2.** prikazan je algoritam sustavnog liječenja metastatskog (inoperabilnog) raka bubrega prema linijama liječenja, prognostičkim skupinama, histološkim podtipovima i razini dokaza.

Kod bolesnika s koštanim rasadnicama treba razmotriti liječenje ciljanom terapijom usmjerenom prema kostima (zoledronična kiselina ili denosumab) (IIA).^{44,45}

Preporuke za kontrolu i praćenje

Nakon kirurškog liječenja tumora stadija I. – III. cilj je praćenja pacijenata pravodobno otkrivanje povrata bolesti (lokalnog ili udaljenoga).

U stadiju T1a – T1b, osim anamneze i kliničkog pregleda, preporučuju se hematološke i biokemijske pretrage krvi svakih 6 mjeseci u prve 2 godine, a zatim jedanput na godinu do 5. godine od zahvata. CT trbuha i zdjelice ili MR trbuha, s kontrastom ili bez njega, ili UZ trbuha preporučuju se u prvoj godini 3 – 12 mjeseci poslije kirurškog zahvata, a zatim jedanput na godinu do 3. godine od kirurškog zahvata (posebice nakon parcijalne nefrektomije).

RDG srca i pluća ili CT prsišta preporučuju se jedanput na godinu do 3. godine nakon kirurškog zahvata, a zatim prema kliničkim indikacijama.

Scintigrafija skeleta preporučuje se samo pri pojavi simptoma koštanog sustava i/ili patoloških laboratorijskih nalaza (povišena alkalna fosfataza, hiperkalcemija).

Druge kliničke, laboratorijske i radiološke pretrage rade se prema kliničkoj indikaciji (IIB).¹⁰

U stadijima II. – III. preporučuju se, osim anamneze i kliničkog pregleda, hematološke i biokemijske pretrage krvi svaka 3 do 6 mjeseci u prve 3 godine, a zatim jedanput na godinu do 5. godine od kirurškog zahvata. Nastavak praćenja prepušta se odluci liječnika-onkologa.

TABLICA 2. ALGORITAM SUSTAVNOG LIJEČENJA METASTATSKOG (INOPERABILNOG) RAKA BUBREGA PREMA LINIJAMA LIJEČENJA, PROGNOŠTIČKIM SKUPINAMA, HISTOLOŠKIM PODTIPOVIMA I RAZINI DOKAZA

TABLE 2. AN ALGORITHM FOR THE SYSTEMATIC TREATMENT OF METASTATIC (INOPERABLE) KIDNEY CANCER ACCORDING TO TREATMENT LINES, PROGNOSTIC GROUPS, HISTOLOGICAL SUBTYPES, AND LEVEL OF EVIDENCE

Histologija/Histology	Stupanj rizika/Risk group	Terapija/Therapy
Svjetlostanični karcinomi <i>/Clear cell carcinoma</i>		
Prva linija/First line	Niski rizik/Low risk	sunitinib ili/or pazopanib ili/or bevacizumab + interferon alfa/alpha (IA) IL-2 kod odabranih bolesnika (plućne rasadnice i CA 9 +*) (IIA) <i>/IL2 in selected patients (lung metastases and CA9 +*) (II,A)</i>
	Srednji rizik <i>/Intermediate risk</i>	kabozantinib /cabozantinib (IIA) nivolumab + ipilimumab (IA) sunitinib ili/or pazopanib (IA) bevacizumab + interferon alfa/alpha (IA)
	Visoki rizik/High risk	kabozantinib /cabozantinib (IIA) nivolumab + ipilimumab (IA) temsirolimus (IIA) sunitinib (IIB) ili/or pazopanib (III)
Druga i ostale linije <i>/Second and other lines</i>	Nakon rezistencije na male molekule <i>/After small molecule resistance</i>	nivolumab ili/or kabozantinib /cabozantinib (IA) everolimus + lenvatinib (IIA) aksitinib/axitinib ili/or everolimus (IIB) ako prethodni nisu dostupni <i>/everolimus (IIB) unless the former are unavailable</i> sorafenib (III)
Nesvjetlostanični karcinomi <i>/Non-clear cell carcinoma</i>	Svi rizici/All risks	temsirolimus (IB – IIA) ili/or sunitinib ili/or pazopanib ili/or everolimus ili/or aksitinib/axitinib (IIA)
Tumor sa sarkomatoidnim osobitostima <i>/Tumors with sarcomatoid features</i>	Svi rizici/All risks	gemcitabin + doksorubicin/gemcitabine + doxorubicin (IIB)
Karcinom sabirnih kanalića <i>/Cancer of collecting ducts</i>		gemcitabin + cisplatina/gemcitabine + cisplatin gemcitabin + karboplatina/gemcitabine + carboplatin (III)

*CA 9 – karboanhidraza 9/carbonic anhydrase 9

CT prsišta i CT trbuha i zdjelice ili MR trbuha, s kontrastom ili bez njega, ili UZ trbuha preporučuju se 3 – 6 mjeseci nakon kirurškog zahvata, zatim svakih 6 mjeseci do 3. godine od zahvata, a poslije jedanput na godinu do 5. godine od kirurškog zahvata uz napomenu da UZ trbuha ima nižu razinu preporuka (IIB).¹⁰

U IV. stadiju, osim anamneze i kliničkog pregleda, preporučuju se hematološke i biokemijske pretrage krvi tijekom sustavnog liječenja (svaka 4 do 6 tjedana i/ili prema odluci liječnika-onkologa odnosno prema indikaciji) ovisno o vrsti primijenjenoga sustavnog liječenja kako bi se evaluirala njegova eventualna toksičnost. Radiološke metode (CT prsišta i CT ili MR trbuha i male zdjelice) moraju se obaviti prije početka sustavnog liječenja, a zatim svaka 3 mjeseca ili prema odluci liječnika-onkologa odnosno prema indikaciji,

ovisno o vrsti primijenjenog sustavnog liječenja da bi se evaluirao odgovor na nj. MR ili CT mozga i scintigrafija kostiju indicirani su pri simptomima koji upućuju na diseminaciju osnovne bolesti u mozak ili kosti (IIB).¹⁰

DODATAK 1. Razine dokaza

- IA – Dokaz proizašao iz metaanalize randomiziranih kontroliranih studija
- IB – Dokaz proizašao iz barem jedne randomizirane kontrolirane studije
- IIA – Dokaz proizašao iz barem jedne kontrolirane studije bez randomizacije
- IIB – Dokaz proizašao iz barem jedne pseudoeksperimentalne studije drugog tipa

- III – Dokaz iz neeksperimentalnih deskriptivnih studija poput usporednih studija, korelacijskih studija ili prikaza bolesnika
- IV – Dokaz proizašao iz izvješća ili mišljenja odbora stručnjaka ili iz kliničkog iskustva nedvojbenog autoriteta ili oboje

LITERATURA

1. *Incidencija raka u Hrvatskoj 2015*. Bilten br. 40. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018.
2. *Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL i sur.* Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2010;183(4):1309–15.
3. *Klatte T, Patard JJ, Goel RH i sur.* Prognostic impact of tumor size on pT2 renal cell carcinoma: an international multicenter experience. *J Urol* 2007;178(1):35–40.
4. *Lam JS, Klatte T, Patard JJ i sur.* Prognostic relevance of tumour size in T3a renal cell carcinoma: a multicentre experience. *Eur Urol* 2007;52(1):155–62.
5. *Minervini A, Lilas L, Minervini R, Selli C.* Prognostic value of nuclear grading in patients with intracapsular (pT1-pT2) renal cell carcinoma. Long-term analysis in 213 patients. *Cancer* 2002;94(10):2590–5.
6. *Dall'Oglio MF, Ribeiro-Filho LA, Antunes AA i sur.* Microvascular tumor invasion, tumor size and Fuhrman grade: a pathological triad for prognostic evaluation of renal cell carcinoma. *J Urol* 2007;178(2):425–8.
7. *Lam JS, Shvarts O, Said JW i sur.* Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 2005;103(12):2517–25.
8. *Nanus DM, Garino A, Milowsky MI i sur.* Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* 2004;101:1545–51.
9. *Humphrey PA, Moch H, Reuter VE i sur.* World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4. izd. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016, str. 12–76.
10. *National Comprehensive Cancer Network.* NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. 2018. Dostupno na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf. Pristup: 15. 8. 2019.
11. *Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch (ur.).* TNM Classification of Malignant Tumours. 8. izd. Oxford, UK: Wiley-Blackwell Publications; 2016.
12. *Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M.* Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289–96.
13. *Heng DY, Xie W, Regan MM i sur.* 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):5794–9.
14. *Dash A, Vickers AJ, Schachter LR, Bach AM, Snyder ME, Russo P.* Comparison of outcomes in elective partial vs radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma of 4-7 cm. *BJU Int* 2006;97(5):939–45.
15. *Zini L, Perrotte P, Capitanio U i sur.* Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. *Cancer* 2009;115(7):1465–71.
16. *Motzer RJ, Ravaud A, Patard JJ i sur.* Adjuvant Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy: Subgroup Analyses and Updated Overall Survival Results. *Eur Urol* 2018;73(1):62–8.
17. *Mejean A, Ravaud A, Thezenas S i sur.* Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379(5):417–27.
18. *Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED.* Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171(3):1071–6.
19. *Polcari AJ, Gorbonos A, Milner JE, Flanigan RC.* The role of cytoreductive nephrectomy in the era of molecular targeted therapy. *Int J Urol* 2009;16(3):227–33.
20. *Fosså SD, Kjøsesteth I, Lund G.* Radiotherapy of metastases from renal cancer. *Eur Urol* 1982;8:340–2.
21. *Lipton A, Zheng M, Seaman J.* Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003;98:962–9.
22. *Rini BI, Dorff TB, Elson P i sur.* Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1317–24.
23. *Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P i sur.* Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115–24.
24. *Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J i sur.* Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061–8.
25. *Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P i sur.* AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103–11.
26. *Hudes G, Carducci M, Tomczak P i sur.* Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271–81.
27. *Choueiri TK, Hessel C, Halabi S i sur.* Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer* 2018;94:115–25.
28. *Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF i sur.* CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378(14):1277–90.
29. *McDermott DF, Regan MM, Clark JI i sur.* Randomised 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;23:133–41.
30. *Escudier B, Sharma P, McDermott DF i sur.* CheckMate 025 investigators. CheckMate 025 Randomised Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2017;72(6):962–71.
31. *Motzer RJ, Escudier B, Powles T, Scheffold C, Choueiri TK.* Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2018;118(9):1176–8.
32. *Motzer RJ, Hutson TE, Glen H i sur.* Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell

- carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1473–82.
33. Cella D, Escudier B, Rini B *i sur.* Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. *Br J Cancer* 2013;108(8):1571–8.
 34. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S *i sur.* Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449–56.
 35. Escudier B, Eisen T, Stadler WM *i sur.* Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3312–8.
 36. Choueiri TK, Plantade A, Elson P *i sur.* Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(1):127–31.
 37. Buti S, Bersanelli M, Maines F *i sur.* First-Line Pazopanib in Non-clear-cell Renal carcinoma: The Italian Retrospective Multicenter PANORAMA Study. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(4):e609–14.
 38. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D *i sur.* Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009;26:202–9.
 39. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T *i sur.* Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase II trial. *Lancet Oncol* 2016;17:378–88.
 40. Park I, Lee SH, Lee JL. A multicentric phase II trial of axitinib in patient with recurrent or metastatic non-clear cell renal cell carcinoma who had failed prior treatment with temsirolimus. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16:e997–1002.
 41. Haas NB, Lin X, Manola J, Pins M *i sur.* A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802. *Med Oncol* 2012;29(2):761–7.
 42. Nanus DM, Garino A, Milowsky MI *i sur.* Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* 2004;101:1545–51.
 43. Oudard S, Banu E, Vieillefond A *i sur.*; GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales). Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales) study. *J Urol* 2007;177(5):1698–702.
 44. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS *i sur.* Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004;100:2613–21.
 45. Henry DH, Costa L, Goldwasser F *i sur.* Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125–32.