



Κατευθυντήριες οδηγίες της ΕΑΥ για τον καρκίνο του νεφρού

B. Ljungberg (Chair), L. Albiges, K. Bensalah, A. Bex (Vice-chair)
R.H. Giles (Patient Advocate), M. Hora, M.A. Kuczyk, T. Lam
L. Marconi, A.S. Merseburger, T. Powles, M. Staehler, A. Volpe

GUIDELINES ASSOCIATES:

S. Dabestani, S. Fernandez-Pello Montes, F. Hofmann, R. Tahbaz

ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ: ΚΑΤΣΑΓΟΥΝΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ: ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ, ΝΤΟΥΜΑΣ ΚΩΝ/ΝΟΣ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	2
Σύστημα ταξινόμησης	2
Κλινική διάγνωση	3
Απεικόνιση	3
Βιοψία	3
Ιστολογική διάγνωση	3
Παθολογοανατομική ταξινόμηση	3
Προγνωστικοί παράγοντες	4
Θεραπεία εντοπισμένης νόσου	4
ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΡΙΖΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΕΡΙΚΗΣ ΝΕΦΡΕΚΤΟΜΗΣ	5
Εναλλακτικές του χειρουργείου	5
Θεραπεία τοπικά προχωρημένου RCC	5
Αντιμετώπιση προχωρημένου/μεταστατικού RCC	6
Τοπική θεραπεία μεταστάσεων σε μεταστατικό RCC (mRCC)	6
Συστηματική θεραπεία σε προχωρημένο/μεταστατικό RCC	6
Ανοσοθεραπεία	7
Στοχευμένες θεραπείες	7
Υποτροπή RCC	9
Παρακολούθηση μετά από χειρουργική θεραπεία	9
Περίληψη ενδείξεων και συστάσεων για την παρακολούθηση μετά από ριζική ή μερική νεφρεκτομή και μετά από ελάχιστα επεμβατικές θεραπείες	10

4 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

Επιδημιολογία

Η χρήση τεχνικών απεικόνισης όπως οι υπερηχοί και η αξονική τομογραφία (CT) αύξησε την ανίχνευση του ασυμπτωματικού RCC (Renal Cell Carcinoma). Η υψηλότερη επίπτωση παρατηρείται μεταξύ 60 και 70 ετών, με αναλογία 3: 2 ανδρών προς γυναίκες. Οι αιτιολογικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τους παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως για παράδειγμα το κάπνισμα, την παχυσαρκία και την υπέρταση.

Σύστημα ταξινόμησης

Συστήνεται η ταξινόμηση UICC 2017 TNM (Tumour Nodes Metastasis).

Πίνακας 1: Σύστημα ταξινόμησης κατά TNM (Tumour-Node-Metastasis)

T - Πρωτοπαθής όγκος	
TX	Όγκος που δεν μπορεί να εκτιμηθεί
T0	Όγκος που δεν μπορεί αποδειχθεί
T1	Όγκος ≤ 7 cm που περιορίζεται στον νεφρό <ul style="list-style-type: none"> T1a Όγκος ≤ 4cm που περιορίζεται στον νεφρό T1b Όγκος >4cm αλλά ≤ 7cm
T2	Όγκος > 7 cm που περιορίζεται στον νεφρό <ul style="list-style-type: none"> T2a Όγκος >7cm αλλά ≤ 10cm T2b Όγκος >10cm που περιορίζεται στον νεφρό
T3	Όγκος που επεκτείνεται στη νεφρική φλέβα ή το περινεφρικό λίπος αλλά δεν εκτείνεται πέραν της περιτονίας του Gerota ή στο σύστοιχο επινεφρίδιο <ul style="list-style-type: none"> T3a Όγκος που μακροσκοπικά επεκτείνεται στη νεφρική φλέβα ή στους τμηματικούς κλάδους αυτής ή όγκος που διηθεί το περινεφρικό και/ή το παραπυελικό λίπος αλλά δεν εκτείνεται πέραν της περιτονίας του Gerota T3b Όγκος που μακροσκοπικά επεκτείνεται στην κάτω κοίλη φλέβα πάνω από το διάφραγμα T3c Όγκος που μακροσκοπικά επεκτείνεται στην κάτω κοίλη φλέβα ή στο τοίχωμα αυτής πάνω από το διάφραγμα ή που διηθεί το τοίχωμα αυτής.
T4	Όγκος που επεκτείνεται πέραν της περιτονίας του Gerota ή διηθεί κατ'επέκταση το σύστοιχο επινεφρίδιο
N – Περιοχικοί λεμφαδένες	
NX	Δεν μπορούν να εκτιμηθούν
N0	Απουσία μεταστάσεων στους περιοχικούς λεμφαδένες
N1	Μετάσταση σε ένα περιοχικό λεμφαδένα
N2	Μετάσταση σε περισσότερους από ένα περιοχικούς λεμφαδένες
M – Απομακρυσμένες μεταστάσεις	
M0	Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
M1	Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων

TNM stage grouping			
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



Κλινική διάγνωση

Πολλές νεφρικές μάζες παραμένουν ασυμπτωματικές μέχρι πιο προχωρημένα στάδια. Η κλασική τριάδα του πόνου στην οσφή, της μακροσκοπικής αιματουρίας και της ψηλαφητής κοιλιακής μάζας είναι σπάνια (6-10%) και συσχετίζεται με επιθετική ιστολογία και προχωρημένη νόσο.

Παρανεοπλασματικό σύνδρομο παρουσιάζει περίπου το 30% των ασθενών με συμπτωματικά RCC. Μερικοί συμπτωματικοί ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα που προκαλούνται από μεταστατική νόσο, όπως πόνος στα οστά ή επίμονος βήχας.

Απεικόνιση

Ο έλεγχος αυτός περιλαμβάνει την αξονική τομογραφία (CT) πριν και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού μέσου. Με την εξέταση αυτή τεκμηριώνεται η διάγνωση του RCC και παρέχονται πληροφορίες για τη λειτουργία και τη μορφολογία του ετερόπλευρου νεφρού, για την έκταση του όγκου (την εξωνεφρική επέκταση, τη διήθηση της νεφρικής φλέβας, καθώς επίσης και για τη διόγκωση των λεμφαδένων και των επινεφριδίων).

Το κοιλιακό υπερηχογράφημα και η μαγνητική τομογραφία (MRI), είναι συμπληρωματικές της CT. Το υπερηχογράφημα με τη χρήση ενισχυτικής ουσίας μπορεί να βοηθήσει σε ειδικές περιπτώσεις (πχ. σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια με σχετική αντένδειξη στη χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού και παραμαγνητικής ουσίας, σε επιπλεγμένες κυστικές μάζες και στη διαφορική διάγνωση περιφερικών αγγειακών ανωμαλιών όπως έμφρακτο ή φλοϊϊκή νέκρωση). Η MRI μπορεί να προτιμηθεί σε ασθενείς με πιθανή φλεβική διήθηση ή αλλεργία σε ενδοφλέβια σκιαγραφικά. Η CT θώρακος είναι η πιο ακριβής μέθοδος για τη σταδιοποίηση στο θώρακα και γι'αυτό συστήνεται στη αρχική διερεύνηση ασθενών με υποψία RCC.

Βιοψία

Διαδερμική βιοψία νεφρικών όγκων γίνεται:

- για τον ιστολογικό καθορισμό, μη καθορισμένων απεικονιστικά μαζών
- για την επιλογή ασθενών με μικρές μάζες για ενεργή παρακολούθηση
- για ιστολογικό καθορισμό μαζών προ ή κατά τη διενέργεια ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών
- για την επιλογή της κατάλληλης φαρμακευτική ή χειρουργικής στρατηγικής στην μεταστατική νόσο

Σε ασθενείς με οποιαδήποτε ένδειξη επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, πρέπει να διενεργείται σπινθηρογράφημα νεφρών και να αξιολογείται η συνολική νεφρική λειτουργία με τη χρήση του GFR (Glomerular Filtration Rate), ώστε να γίνει η βέλτιστη θεραπευτική επιλογή.

Συστάσεις για τη διάγνωση του RCC	Grade	
Χρήση πολυφασικής CT με σκιαγραφικό μέσο για την διάγνωση και σταδιοποίηση της νόσου	Ισχυρό	↑↑
Χρήση CT κοιλίας και θώρακος για σταδιοποίηση της νόσου	Ισχυρό	↑↑
Μη ιονίζουσες μέθοδοι, κυρίως υπέρηχος με σκιαγραφικό μέσο, για περαιτέρω χαρακτηρισμό μικρών μαζών, καρκινικών θρόμβων και διαφοροδιάγνωση μη χαρακτηρισμένων μαζών	Αδύναμο	↑
Όχι χρήση σπινθηρογραφήματος οστών ή/και PET-CT για τη σταδιοποίηση των RCC	Αδύναμο	↓
Βιοψία πριν από ελάχιστα επεμβατική ή συστηματική θεραπεία	Ισχυρό	↑↑
Διαδερμική βιοψία σε επιλεγμένους ασθενείς για ενεργή παρακολούθηση	Αδύναμο	↑
Εφαρμογή της "co-axial" τεχνικής για τη βιοψία νεφρού	Ισχυρό	↑↑
Όχι βιοψία κυστικών μαζών	Αδύναμο	↓

Ιστολογική διάγνωση

Υπάρχει μεγάλη ποικιλία νεφρικών όγκων, εκ των οποίων το 15% είναι καλοήθεις. Όλες οι νεφρικές βλάβες χρήζουν διερεύνησης για κακοήθεια.

Παθολογοανατομική ταξινόμηση

Η νέα κατάταξη WHO/ISUP φαίνεται ότι θα αντικαταστήσει την κατάταξη πυρηνικής ατυπίας (grade) κατά Fuhrman, ωστόσο, απαιτείται επικύρωση. Το πιο επιθετικό πρότυπο καθορίζει και το Fuhrman grade.

Το RCC περιλαμβάνει 3 διαφορετικούς τύπους με γενετικές και μορφολογικές διαφορές: διαυγοκυτταρικό (80-90%), θηλώδες (10-15%) και χρωμόφοβο (4-5%). Οι διαφορετικοί τύποι RCC έχουν ξεχωριστή κλινική συμπεριφορά και ανταπόκριση στη θεραπεία.

Συστάσεις	Grade	
Χρησιμοποιήστε το σύγχρονο σύστημα ταξινόμησης TNM [T: Tumor (όγκος), N: Nodes (λεμφαδένες), M: Metastasis (μετάσταση)]	Ισχυρό	↑↑
Χρησιμοποιήστε το σύστημα grading και καθορίστε τον ιστολογικό τύπο	Ισχυρό	↑↑

Προγνωστικοί παράγοντες

Σε όλους τους τύπους RCC, η πρόγνωση είναι χειρότερη όσο χειρότερο είναι το στάδιο και το παθολογοανατομικό grade. Ιστολογικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τον βαθμό κακοήθειας (grade), τον υπότυπο RCC, σαρκωματοειδή στοιχεία, μικροαγγειακή διήθηση, νέκρωση του όγκου και διήθηση του αποχετευτικού συστήματος. Οι κλινικοί παράγοντες περιλαμβάνουν το "performance status" (PS), τοπικά συμπτώματα, καχεξία, αναιμία, τον αριθμό των αιμοπεταλίων, τον λόγο ουδετερόφιλα/λεμφοκύτταρα, τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-Reactive Protein, CRP) και την αλβουμίνη.

Συστάσεις	Grade	
Χρήση προγνωστικών μοντέλων για μεταστάσεις	Ισχυρό	↑↑
Σε εντοπισμένη νόσο, μη χρησιμοποιείτε προγνωστικά συστήματα ή νομογράμματα για την επιλογή ασθενών. Τα παραπάνω έχουν εφαρμογή στην ένταξη ασθενών σε κλινικές δοκιμές	Αδύναμο	↓
Όχι χρήση μοριακών προγνωστικών δεικτών στην καθημερινή κλινική πράξη	Αδύναμο	↓
Σε ασθενείς που λαμβάνουν στοχευμένη θεραπεία, χρήση μοριακών δεικτών για προβλεψη της ανταπόκρισης	Αδύναμο	↑

Θεραπεία εντοπισμένης νόσου

Οι εντοπισμένοι νεφρικοί όγκοι αντιμετωπίζονται καλύτερα με μερική νεφρεκτομή (Partial Nephrectomy, PN), αντί της ριζικής νεφρεκτομής (Radical Nephrectomy, RN) ανεξάρτητα από τη χειρουργική προσπέλαση. Η μερική νεφρεκτομή δεν ενδείκνυται σε κάποιους ασθενείς με εντοπισμένο RCC λόγω:

- Τοπικά προχωρημένης νόσου,
- Μη ευνοϊκής εντόπισης,
- Σημαντικής επιδείνωσης της υγείας του ασθενούς

Εάν η προεγχειρητική απεικόνιση και η διεγχειρητική εκτίμηση είναι φυσιολογικές, δεν ενδείκνυται η επινεφριδεκτομή. Η λεμφαδενεκτομή πρέπει να περιορίζεται σε ρόλο σταδιοποίησης, εφόσον το όφελος της εκτεταμένης λεμφαδενεκτομής στην επιβίωση στην τοπική νόσο δεν είναι ξεκάθαρο. Σε ασθενείς με καρκινικό θρόμβο χωρίς μεταστάσεις η πρόγνωση βελτιώνεται μετά από νεφρεκτομή και θρομβεκτομή.

Νεφροσυντηρητική επέμβαση vs ριζικής νεφρεκτομής

Με βάση τα σύγχρονα ογκολογικά αποτελέσματα, καθώς κι εκείνα που αφορούν στην ποιότητα ζωής, οι εντοπισμένοι όγκοι του νεφρού αντιμετωπίζονται καλύτερα με τη νεφρο-συντηρητική χειρουργεία (Nephron-sparing surgery, NSS) σε σχέση με τη ριζική νεφρεκτομή ανεξάρτητα από τη χειρουργική προσπέλαση. Δεν υπάρχει σαφές όφελος από εμβολισμό του όγκου πριν τη ριζική νεφρεκτομή. Σε ασθενείς ακατάλληλους για χειρουργείο με μακροσκοπική αιματοουρία ή πόνο στη νεφρική χώρα, ο εμβολισμός μπορεί να αποτελέσει μια παρηγορητική προσέγγιση.

Συστάσεις	Grade	
Προσφέρετε χειρουργική θεραπεία για την ίαση τοπικής νόσου	Ισχυρό	↑↑
Προσφέρετε μερική νεφρεκτομή σε ασθενείς με T1 Όγκους	Ισχυρό	↑↑
Όχι επινεφριδεκτομή, χωρίς κλινική ένδειξη διήθησης του επινεφριδίου	Ισχυρό	↓↓
Προσφέρετε εκτεταμένο λεμφαδενικό καθαρισμό σε ασθενείς με επιβαρυντικούς κλινικούς παράγοντες όπως το μεγάλο μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου και τα ιστολογικά σαρκωματοειδή στοιχεία	Αδύναμο	↑



Τεχνικές ριζικής και μερικής νεφρεκτομής

Περίληψη ενδείξεων	LE
Η λαπαροσκοπική ριζική νεφρεκτομή παρουσιάζει χαμηλότερη νοσηρότητα από την ανοικτή	1b
Τα ογκολογικά αποτελέσματα για τους T1-T2a όγκους, είναι ίδια μεταξύ λαπαροσκοπικής και ανοικτής ριζικής νεφρεκτομής	2a
Μερική νεφρεκτομή μπορεί να γίνει ανοικτά, λαπαροσκοπικά ή με ρομποτικά υποβοηθούμενο τρόπο, ανάλογα την εμπειρία και τις ικανότητες του χειρουργού	2b
Η μερική νεφρεκτομή παρουσιάζει υψηλότερα ποσοστά θετικών χειρουργικών ορίων σε σχέση με τη ριζική νεφρεκτομή	3

Συστάσεις	Grade	
Προσφέρετε λαπαροσκοπική ριζική νεφρεκτομή σε ασθενείς με όγκους T2 και εντοπισμένη μάζα μη αντιμετωπίσιμη με μερική νεφρεκτομή	Ισχυρό	↑↑
Μη διενεργείτε ριζική νεφρεκτομή σε ασθενείς με T1 όγκους στους οποίους ενδείκνυται μερική νεφρεκτομή	Ισχυρό	↓↓

Εναλλακτικές του χειρουργείου

Παρακολούθηση

Οι ηλικιωμένοι και οι ασθενείς με συννοσηρότητες, με τυχαίες μικρές νεφρικές μάζες που έχουν χαμηλή θνησιμότητα ειδική για το RCC και σημαντική θνησιμότητα από συνυπάρχουσες αιτίες. Σε επιλεγμένους ασθενείς με προχωρημένη ηλικία ή / και συννοσηρότητα, η ενεργή παρακολούθηση (Active Surveillance, AS) είναι κατάλληλη για την αρχική παρακολούθηση των μικρών νεφρικών μαζών, ακολουθούμενη εάν απαιτείται, με θεραπεία για τυχόν πρόοδο. Η έννοια του AS διαφέρει από την έννοια της προσεκτικής παρακολούθησης (Watchful Waiting, WW). Η προσεκτική παρακολούθηση προορίζεται για ασθενείς των οποίων οι συννοσηρότητες αποτρέπουν κάθε επακόλουθη ενεργή θεραπεία και οι οποίοι δεν απαιτούν απεικονιστική παρακολούθηση, εκτός εάν υπάρχει κλινική ένδειξη.

Κρυοθεραπεία και ραδιοσυχνότητες

Προς το παρόν δεν υπάρχει καμία ένδειξη πως η κρυοθεραπεία ή η εξάχνωση με ραδιοσυχνότητες (RadioFrequency Ablation, RFA) υπερέρχουν ογκολογικά της μερικής νεφρεκτομής.

Συστάσεις	Grade	
Προσφέρετε προσεκτική παρακολούθηση, RFA και κρυοθεραπεία σε ηλικιωμένους και ασθενείς με συννοσηρότητα με μικρές νεφρικές μάζες	Αδύναμο	↑

Θεραπεία τοπικά προχωρημένου RCC

Διαχείριση κλινικά θετικών λεμφαδένων (cN+)

Επί κλινικά θετικών λεμφαδένων (cN+), ο λεμφαδενικός καθαρισμός είναι πάντα δικαιολογημένος, η έκτασή του όμως είναι αμφισβητήσιμη.

Σε ασθενείς ακατάλληλους για χειρουργείο ή με ανεγχείρητη νόσο, ο εμβολισμός μπορεί να ελέγξει συμπτώματα όπως η αιματοουρία και ο οσφυϊκός πόνος.

Χαμηλής τεκμηρίωσης δεδομένα υποδεικνύουν αφαίρεση του καρκινιού θρόμβου σε μη μεταστατική νόσο.

Επικουρικές τεχνικές όπως εμβολισμός του όγκου ή τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα δεν φαίνεται να προσφέρουν κάποιο όφελος στη διαχείριση του θρόμβου.

Επί του παρόντος δεν υπάρχει κάποια ένδειξη επικουρικής θεραπείας μετά το χειρουργείο.

Αντιμετώπιση προχωρημένου/μεταστατικού RCC

Κυτταρομειωτική νεφρεκτομή

Η ογκολογική νεφρεκτομή είναι θεραπευτική μόνο όταν όλο το καρκινικό φορτίο αφαιρεθεί. Αυτό περιλαμβάνει ασθενείς με πρωτοπαθή όγκο που μπορεί να αφαιρεθεί και με μονήρη ή εξαιρεσίμη ολιγομεταστατική νόσο. Για την πλειοψηφία των ασθενών με μεταστατική νόσο, η κυτταρομειωτική νεφρεκτομή είναι παρηγορητική και η συστηματική θεραπεία είναι απαραίτητη.

Περίληψη ενδείξεων	LE
Κυτταρομειωτική νεφρεκτομή σε συνδυασμό με ιντερφερόνη-α, βελτιώνει την επιβίωση ασθενών με μεταστατικό RCC και καλό performance status	1a
Κυτταρομειωτική νεφρεκτομή σε ασθενείς με μεταστασεκτομή, μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση και να καθυστερήσει τη συστηματική θεραπεία	3

Συστάσεις	Grade	
Προσφέρετε κυτταρομειωτική νεφρεκτομή σε χαμηλού και μέσου κινδύνου ασθενείς με μεταστατική νόσο	Αδύναμο	↑

Τοπική θεραπεία μεταστάσεων σε μεταστατικό RCC (mRCC)

Περίληψη ενδείξεων	LE
Όλες οι μελέτες που περιελήφθησαν ήταν αναδρομικές μη-τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες, καταλήγοντας σε υψηλό συστηματικό σφάλμα που σχετίζεται με μη τυχαιοποίηση και επιλεκτική αναφορά	3
Με εξαίρεση τον εγκέφαλο και ενδεχομένως τα οστά, η μεταστασεκτομή παραμένει η μόνη τοπική θεραπεία	3
Οι αναδρομικές συγκριτικές μελέτες δείχνουν σταθερά όφελος της πλήρους μεταστασεκτομής στους mRCC ασθενείς στη συνολική επιβίωση, ειδική για τον καρκίνο επιβίωση και την καθυστέρηση της συστηματικής θεραπείας	3
Η ακτινοθεραπεία των μεταστάσεων στα οστά και τον εγκέφαλο, μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα (π.χ. πόνο)	3

Συστάσεις	Grade	
Σκεφθείτε την τοπική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένης της μεταστασεκτομής) σε ασθενείς με χαμηλού κινδύνου όπου είναι δυνατή η πλήρης εκτομή ή όταν τα συμπτώματα πρέπει να ελεγχθούν	Αδύναμο	↑
Η ακτινοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την βελτίωση συμπτωμάτων σε οστικές και εγκεφαλικές μεταστάσεις για τοπικό έλεγχο και ανακούφιση του πόνου	Αδύναμο	↑

Συστηματική θεραπεία σε προχωρημένο/μεταστατικό RCC

Περίληψη ενδείξεων	LE
Σε μεταστατικό RCC, η 5-FU σε συνδυασμό με την ανοσοθεραπεία έχει ισοδύναμη αποτελεσματικότητα με την INF-α	1b
Σε μεταστατικό RCC η χημειοθεραπεία δεν είναι αποτελεσματική με την εξαίρεση της γεμισιταμίνης με δοξορουμπικίνη σε όγκους με σαρκωματοειδή στοιχεία ή με ταχεία πρόοδο	3

Συστάσεις	Grade	
Όχι χημειοθεραπεία ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με διαυγοκυτταρικό RCC	Ισχυρό	↓↓
Συνδυασμός γεμισιταμίνης με δοξορουμπικίνη σε όγκους με σαρκωματοειδή στοιχεία ή με ταχεία πρόοδο	Αδύναμο	↑



Ανοσοθεραπεία

Η ιντερφερόνη-άλφα μπορεί να είναι αποτελεσματική μόνο σε κάποιες υποομάδες ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ccRCC, με ευνοϊκά κριτήρια, όπως ορίζονται από τον Cancer Memorial Sloan-Kettering Cancer Center και μόνο πνευμονικές μεταστάσεις. Ιντερλευκίνη-2, εμβόλια και η στοχευμένη ανοσοθεραπεία δεν έχουν θέση στη θεραπεία του προχωρημένου/mRCC.

Περίληψη ενδείξεων	LE
Η μονοθεραπεία με ιντερφερόνη-α είναι υποδεέστερη των VEGF-στοχευμένων θεραπειών ή των mTOR αναστολέων στον mRCC	1b
Η Ιντερλευκίνη-2 μπορεί να έχει αποτέλεσμα σε επιλεγμένα περιστατικά (καλό PS, ccRCC, πνευμονικές μεταστάσεις μόνο)	2
Η IL-2 έχει περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από την IFN-α	2-3
Η υψηλή δόση (HD) IL-2 σχετίζεται με πλήρη ανταπόκριση σε περιορισμένο αριθμό ασθενών. Ωστόσο, δεν υπάρχουν κλινικοί παράγοντες ή βιοδείκτες που να προβλέπουν με ακρίβεια μια διαρκή απάντηση στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με HD-IL-2	1b
Bevacizumab με IFN-α είναι πιο αποτελεσματικά από τη μονοθεραπεία με IFN-α σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία, χαμηλού κι ενδιάμεσου κινδύνου ccRCC	1b
Η θεραπεία εμβολιασμού με το ογκοαντιγόνο 5T4 δεν έδειξε κανένα όφελος επιβίωσης έναντι της καθιερωμένης θεραπείας πρώτης γραμμής	1b
Συνδυασμοί κυτοκινών, με ή χωρίς χημειοθεραπεία, δεν βελτιώνουν την συνολική επιβίωση σε σύγκριση με μονοθεραπεία	1b
Το Nivolumab βελτιώνει περισσότερο την συνολική επιβίωση σε σύγκριση με το everolimus, σε ασθενείς με αποτυχία σε μία ή δύο VEGF στοχευμένες θεραπείες	1b

Συστάσεις	Grade	
Nivolumab μετά από μία ή δύο θεραπείες με VEGF στοχευμένες θεραπείες σε mRCC	Ισχυρό	↑↑
Όχι μονοθεραπεία με IFN-α ή HD IL-2 σαν πρώτης γραμμής θεραπεία σε mRCC	Αδύναμο	↓

Στοχευμένες θεραπείες

Επί του παρόντος, διάφορες στοχευμένες θεραπείες έχουν πάρει ένδειξη στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ για την αντιμετώπιση του mRCC.

Περίληψη ενδείξεων	LE
Οι VEGF και TKIs αυξάνουν την ελεύθερη προόδου επιβίωση (PFS) και/ή τη συνολική επιβίωση (OS) ως πρώτης ή δεύτερης γραμμής θεραπεία σε διαυγοκυτταρικό RCC	1b
Το Axitinib είναι ανώτερο ως προς το PFS ως δεύτερης γραμμής θεραπεία μετά από αποτυχία με κυτοκίνες και VEGF-στοχευμένη θεραπεία σε σύγκριση με το Sorafenib	1b
Το Sunitinib είναι πιο αποτελεσματικό από την IFN-α σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει άλλη θεραπεία	1b
Το Bevacizumab με IFN-α είναι αποτελεσματικότερα από την IFN-α στην αντιμετώπιση ασθενών χαμηλού κι ενδιάμεσου κινδύνου που δεν έχουν λάβει θεραπεία	1b
Το Pazopanib είναι ανώτερο του placebo σε mRCC που δεν έχουν λάβει θεραπεία ή μετά θεραπεία με κυτοκίνες	1b
Η πρώτη γραμμής θεραπεία με Pazopanib δεν είναι κατώτερη του Sunitinib σε διαυγοκυτταρικό mRCC	1b
Η μονοθεραπεία με Temsirolimus παρατείνει την OS συγκρινόμενη με IFN-α σε υψηλού κινδύνου mRCC	1b
Το Cabozantinib είναι ανώτερο του Everolimus ως προς την PFS και OS σε ασθενείς που αποτυγχάνουν μετά από μία ή δύο VEGF-στοχευμένες θεραπείες	1b

Το Everolimus επιμηκύνει την PFS σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως αποτύχει ή παρουσίασαν δυσανεξία με VEGF-στοχευμένες θεραπείες σε σύγκριση με placebo	1b
Το Sorafenib έχει ευρεία δράση σε ccRCC ασθενείς που έχουν αντιμετωπιστεί ήδη με κυτοκίνες ή στοχευμένες θεραπείες. Είναι κατώτερο του Axitinib σε ασθενείς που έχουν αντιμετωπιστεί με Sunitinib ή κυτοκίνες	4
Οι αναστολείς mTOR (Temsirrolimus, Everolimus) και οι VEGF-στοχευμένες θεραπείες (Sunitinib, Sorafenib) μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε μη διαυγοκυτταρικό RCC	3
Κανένας συνδυασμός δεν έχει αποδειχθεί καλύτερος της μονοθεραπείας, με μόνη εξαίρεση το συνδυασμό lenvatinib με everolimus	1a

Συστάσεις	Grade	
Sunitinib ή pazopanib ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε μεταστατικό ccRCC	Ισχυρό	↑↑
Bevacizumab+IFN-α ως πρώτης γραμμής σε μεταστατικό RCC, σε ασθενείς χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου	Αδύναμο	↑
Temsirrolimus ως πρώτης γραμμής σε υψηλού κινδύνου mRCC	Αδύναμο	↑
Cabozantinib μετά από μία ή δυο VEGF στοχευμένες θεραπείες σε mRCC	Ισχυρό	↑↑
Axitinib ή everolimus σε ccRCC που απέτυχαν με VEGF-θεραπεία και όταν τα nivolumab ή cabozantinib δεν είναι ασφαλή, ανεκτά ή διαθέσιμα	Ισχυρό	↑↑
Χρήση με σειρά στοχευμένων θεραπειών σε mRCC	Ισχυρό	↑↑
Sunitinib μπορεί να δοθεί σε μη ccRCC	Αδύναμο	↑

Patients with mRCC			
RCC type	MSKCC risk group	First-line	LE [^]
Clear cell*	Favourable, intermediate and poor	sunitinib pazopanib bevacizumab + IFN-α (favourable-intermediate only)	1b 1b 1b
Clear cell*	poor	temsirolimus sunitinib pazopanib	1b 2b 1b
Non-clear cell	any	sunitinib	1b ^{^^}

IFN-α = interferon alpha; LE = level of evidence; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; mTOR = mammalian target of rapamycin inhibitor; RCC = renal cell carcinoma; TKI = tyrosine kinase inhibitor; VEGF = vascular endothelial growth factor.

* Δόσεις: IFN-α 9 MU 3 φορές την εβδομάδα υποδόρια, bevacizumab 10 mg/Kg ανά 2 εβδομάδες ενδοφλέβια. Sunitinib 50 mg από του στόματος ημερησίως για 4 εβδομάδες, ακολουθούμενο από 2 εβδομάδες διακοπής (37,5 mg συνεχούς χορήγησης δεν έδειξαν σημαντική διαφορά). Temsirolimus 25 mg εβδομαδιαία, ενδοφλέβια. Pazopanib 800 mg την ημέρα από του στόματος. Axitinib 5 mg δύο φορές την ημέρα, με αύξηση στα 7 mg δύο φορές την ημέρα, εκτός αν παρουσιαστεί grade 2 τοξικότητα, αρτηριακή πίεση υψηλότερη από 150/90 mmHg ή ο ασθενής λαμβάνει αντιυπερτασική αγωγή. Everolimus, 10 mg την ημέρα από του στόματος



Patients with mRCC					
Second-line after VEGF therapy*	LE^	Third-line*	LE^	Later lines	LE
based on OS: nivolumab cabozantinib based on PFS: axitinib sorafenib* everolimus	2b 2b 2b 2b 2b	After VEGF therapy: nivolumab cabozantinib everolimus after VEGF and mTOR therapy: sorafenib after VEGF and nivolumab: cabozantinib axitinib everolimus	2b 2b 2b 1b 4 4 4	any targeted agent	4
any targeted agent	4				
any targeted agent	4				

- Καμία διαθέσιμη "standard" θεραπεία. Οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται στο πλαίσιο κλινικών μελετών ή η απόφαση μπορεί να λαμβάνεται μαζί με τον ασθενή
- Τα πτωχής πρόγνωσης κριτήρια στη μελέτη NCT00065468 αποτελούνται από τα κριτήρια MSKCC και τις μεταστάσεις σε πολλαπλά όργανα. Ενδείξεις για επακόλουθη θεραπείες είναι ασαφείς
- Το Sorafenib ήταν κατώτερο του axitinib σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη ως προς το PFS αλλά όχι το OS
- Το επίπεδο τεκμηρίωσης υποβαθμίστηκε όταν τα δεδομένα προέρχονταν από αναλύσεις υποομάδων σε τυχαίοποιημένες μελέτες
- Το Everolimus ήταν κατώτερο του nivolumab ως προς το OS και του cabozantinib ως προς το PFS και δεν πρέπει να χορηγείται ευρέως εκεί όπου άλλα ανώτερα φάρμακα είναι διαθέσιμα
- Βασισμένα σε συστηματικές ανασκοπήσεις

Υποτροπή RCC

Τοπική υποτροπή μπορεί να εμφανιστεί είτε μετά από νεφρεκτομή, μερική νεφρεκτομή, ή μετά από ελάχιστα επεμβατική τεχνική. Μετά από νεφροσυντηρητική θεραπεία η υποτροπή μπορεί να είναι ενδονεφρική ή περιοχική, π.χ. φλεβικοί καρκινικοί θρόμβοι ή οπισθοπεριτοναϊκές λεμφαδενικές μεταστάσεις. Απομονωμένη τοπική υποτροπή είναι σπάνια. Μπορεί να γίνει χειρουργική εκτομή τοπικής υποτροπιάζουσας νόσου. Σε περιπτώσεις όπου η πλήρης χειρουργική απομάκρυνση δεν είναι εφικτή λόγω της προχωρημένης ανάπτυξης όγκου και του πόνου, παρηγορητικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της ακτινοθεραπείας, μπορούν να ληφθούν υποψη.

Παρακολούθηση μετά από χειρουργική θεραπεία

Ο σκοπός της παρακολούθησης είναι η εντόπιση της τοπικής υποτροπής ή της απομακρυσμένης μετάστασης κι ενώ ο ασθενής είναι ακόμα χειρουργικά εφικτό να αντιμετωπιστεί. Η παρακολούθηση επιτρέπει στην αναγνώριση:

- μετεχειρητικών επιπλοκών
- νεφρικής λειτουργίας
- τοπικής υποτροπής
- υποτροπής στον ετερόπλευρο νεφρό
- ανάπτυξης μεταστάσεων

Δεδομένης της διαθεσιμότητας νέων αποτελεσματικών θεραπειών, πιο αυστηρά πρωτόκολλα παρακολούθησης απαιτούνται, ειδικά με το δεδομένο της υψηλότερης τοπικής υποτροπής μετά από RFA και κρυοθεραπεία. Επί του παρόντος δεν υπάρχει τεκμηριωμένη τακτική για την παρακολούθηση των ασθενών με RCC ούτε για τη διάρκεια αυτής. Ένα παράδειγμα αλγορίθμου μετά από θεραπεία για RCC ο οποίος αναγνωρίζει το προφίλ κινδύνου των ασθενών αλλά και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας φαίνεται στον πίνακα 2. Για ασθενείς με μεταστατική νόσο, χρειάζεται εξατομικευμένη προσαρμογή.

Πίνακας 2: Προτεινόμενο πρωτόκολλο παρακολούθησης μετά από θεραπεία για RCC, με βάση το προφίλ κινδύνου και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Προφίλ κινδύνου	Παρακολούθηση						
	6 μήνες	1 χρ.	2 χρ.	3 χρ.	4 χρ.	5 χρ.	> 5 χρ.
Χαμηλό	US	CT	US	CT	US	CT	Λήξη
Ενδιάμεσο	CT	CT	CT	US	CT	CT	CT/2χρ
Υψηλό	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT/2χρ

Περίληψη ενδείξεων και συστάσεων για την παρακολούθηση μετά από ριζική ή μερική νεφρεκτομή και μετά από ελάχιστα επεμβατικές θεραπείες

Περίληψη ενδείξεων	LE
Η παρακολούθηση μπορεί να εντοπίσει τοπική υποτροπή ή μεταστατική νόσο όσο ο ασθενής είναι αντιμετωπίσιμος χειρουργικά	4
Μετά από νεφρο-συντηρητικό χειρουργείο υπάρχει αυξημένη πιθανότητα τοπικής υποτροπής για μεγαλύτερους όγκους (>7cm) ή όταν υπάρχουν θετικά χειρουργικά όρια	3
Οι ασθενείς που είναι σε πρωτόκολλο παρακολούθησης έχουν καλύτερη συνολικά επιβίωση από αυτούς που δεν είναι	3

Συστάσεις	Grade	
Παρακολούθηση μετά θεραπεία RCC με βάση τον κίνδυνο υποτροπής	Ισχυρό	↑↑
Πιο αυστηρή παρακολούθηση μετά από νεφρο-συντηρητικό χειρουργείο για μεγαλύτερους όγκους (>7cm) ή όταν υπάρχουν θετικά χειρουργικά όρια	Αδύναμο	↑
Διαστρωμάτωση του κινδύνου βάσει της προϋπαρχουσας κατηγοριοποίησης με διάφορα συστήματα, όπως το "University of California Los Angeles integrated staging system integrated risk assessment score" (http://urology.ucla.edu/body.cmf?id=443)	Ισχυρό	↑↑

Αυτό το σύντομο κείμενο φυλλαδίου βασίζεται στις πιο εκτεταμένες κατευθυντήριες γραμμές της EAU (ISBN 978-90-79754-91-5), που είναι διαθέσιμες σε όλα τα μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης Ουρολογίας στην ιστοσελίδα τους: <http://www.uroweb.org/guidelines/>.