

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

B. Ljungberg (Chair), L. Albiges, J. Bedke, A. Bex (Vice-chair), U. Capitanio, R.H. Giles (Patient Advocate), M. Hora, T. Klatte, L. Marconi, T. Powles, A. Volpe
Guidelines Associates: Y. Abu-Ghanem, R. Campi, S. Dabestani, S. Fernández-Pello Montes, F. Hofmann, T. Kuusk, R. Tahbaz
Guidelines Office: N. Schouten, E-J. Smith

Επιδημιολογία.

Η ευρεία χρήση διαφόρων τεχνικών απεικόνισης όπως για παράδειγμα το υπερηχογράφημα και η αξονική τομογραφία έχουν οδηγήσει σε αύξηση της εντόπισης ασυμπτωματικών νεφρικών καρκινωμάτων. Η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης των νεφρικών καρκινωμάτων εμφανίζεται στις ηλικίες μεταξύ 60 και 70 χρονών, με μία αναλογία ανδρών προς γυναίκες τρία προς δύο. Αιτιολογικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τον τρόπο ζωής ενός ανθρώπου, όπως για παράδειγμα το κάπνισμα, την παχυσαρκία και την υπέρταση. Η ύπαρξη ενός συγγενούς πρώτου βαθμού με καρκίνο του νεφρού σχετίζεται με ένα σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του νεφρού. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν τον πρωτογενή έλεγχο του γενικού πληθυσμού. Συνιστάται γενετικός έλεγχος υποομάδων ασθενών με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του νεφρού.

Σύστημα σταδιοποίησης.

Για την σταδιοποίηση του καρκίνου του νεφρού συνιστάται η ταξινόμηση TNM της UICC.

Πρωτοπαθής όγκος

- **TX** δεν μπορεί να καθοριστεί η ύπαρξη ή μη πρωτοπαθούς όγκου.
- **T0** δεν υπάρχει πρωτοπαθής όγκος.
- **T1** όγκος μικρότερος ή ίσος των επτά εκατοστών σε μέγιστη διάμετρο, εντοπισμένος στο νεφρό.
 - **T1A** όγκος μικρότερος ή ίσος των τεσσάρων εκατοστών.
 - **T1B** όγκος μεγαλύτερος των τεσσάρων εκατοστών αλλά μικρότερος ή ίσος των επτά εκατοστών.
- **T2** όγκος μεγαλύτερος από επτά εκατοστά στην μέγιστη διάσταση, εντοπισμένος το νεφρό.
 - **T2A** όγκος μεγαλύτερος από επτά εκατοστά αλλά μικρότερος ή ίσος από 10 εκατοστά.
 - **T2B** όγκοι μεγαλύτεροι των 10 εκατοστών, εντοπισμένοι στο νεφρό.

- **T3** όγκος επεκτείνεται στα μείζονα αγγεία ή στους περινεφρικούς ιστούς αλλά όχι στο ομόπλευρο επινεφρίδιο και όχι πέραν της περινεφρικής περιτονίας του Gerota.
 - **T3A** ο όγκος επεκτείνεται στην νεφρική φλέβα ή σε κάποιους από τους τμηματικούς κλάδους της, ή διηθεί το πυελοκαλυκτικό σύστημα ή διηθεί το περινεφρικό λίπος και / ή το λίπος της πύλης του νεφρού αλλά όχι πέρα από την περινεφρική περιτονία.
 - **T3B** ο όγκος επεκτείνεται αδρά μέσα στην κάτω κοίλη φλέβα κάτω από το διάφραγμα.
 - **T3c** ο όγκος επεκτείνεται αδρά στην κάτω κοίλη φλέβα πάνω από το διάφραγμα ή διηθεί το τοίχωμα της κάτω κοίλης φλέβας.
- **T4** ο όγκος διηθεί πέρα της περινεφρικής περιτονίας του Gerota (συμπεριλαμβανομένης της κατά συνέχειας ιστού επέκτασης στο ομόπλευρο επινεφρίδιο).

Επιχώριοι λεμφαδένες

- **NX** Δεν μπορεί να καθοριστεί ή ύπαρξη ή όχι διήθησης των λεμφαδένων.
- **N0** Δεν υπάρχει διήθηση των επιχώριων λεμφαδένων
- **N1** Μετάσταση σε επιχώριους λεμφαδένες (λεμφαδένα)

Απομακρυσμένη μετάσταση

- **M0** Δεν υπάρχει απομακρυσμένη μετάσταση
- **M1** Υπάρχει απομακρυσμένη μετάσταση

Ομαδοποίηση των κατηγοριών TNM

Στάδιο I T1 N0 M0

Στάδιο II T2 N0 M0

Στάδιο III T3N0M0,

T1/2/3 N1M0,

Στάδιο IV T4 οποιοδήποτε N,M0

Οποιοδήποτε T , οποιοδήποτε N, M1

Κλινική διάγνωση

Πολλές νεφρικές μάζες παραμένουν ασυμπτωματικές μέχρι να διαγνωστούν κατά τα τελευταία στάδια της νόσου. Η κλασική τριάδα του οσφυϊκού πόνου, της ορατής αιματουρίας και της ψηλαφητής κοιλιακής μάζας είναι σπάνια και σχετίζεται με επιθετική ιστολογική μορφή και προχωρημένη νόσο. Οι ασθενείς οι οποίοι είναι συμπτωματικοί από καρκίνο του νεφρού εμφανίζουν σε ένα ποσοστό 30% παρανεοπλασματικά σύνδρομα. Λίγοι συμπτωματικοί ασθενείς έχουν συμπτώματα που οφείλονται στην ύπαρξη μεταστατικής νόσου όπως για παράδειγμα οστικά άλγη ή επιμένων βήχα.

Απεικόνιση

Η αξονική τομογραφία, χωρίς αλλά και με τη χρήση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού μπορεί να επιβεβαιώσει την διάγνωση και προσφέρει πληροφορίες για την λειτουργικότητα και την μορφολογία του άλλου νεφρού ενώ επίσης καθορίζει την έκταση του όγκου, συμπεριλαμβανομένης επέκτασης έξω από το νεφρό, διήθησης των φλεβών, και διήθησης των λεμφαδένων και των επινεφριδίων.

Το υπερηχογράφημα της κοιλιάς και η μαγνητική τομογραφία συμπληρώνουν την αξονική τομογραφία. Ένα υπερηχογράφημα με χρήση σκιαγραφικού μπορεί να είναι χρήσιμο σε ειδικές καταστάσεις όπως για παράδειγμα, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια με μία σχετική αντένδειξη για την χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού ή γαδολινίου, σύνθετες κυστικές μάζες, και για την διαφορική διάγνωση από περιφερικές αγγειακές διαταραχές όπως το έμφρακτο ή η φλοϊκή νέκρωση.

Η μαγνητική τομογραφία αποτελεί μία εναλλακτική μέθοδο της αξονικής της κοιλιάς και είναι χρήσιμη σε ασθενείς με αλλεργία στο ενδοφλέβιο σκιαγραφικό. Μπορεί επίσης να φανεί χρήσιμη για τον διαγνωστικό έλεγχο των ασθενών με πιθανή συμμετοχή των φλεβών. Η αξονική τομογραφία του θώρακα είναι η πιο αξιόπιστη απεικονιστική μέθοδος για την σταδιοποίηση του θώρακα και συνιστάται στον πρωτοπαθή έλεγχο των ασθενών που υποπτευόμαστε ότι έχουν καρκίνωμα του νεφρού.

Σε νεαρούς ασθενείς οι οποίοι ανησυχούν για την έκθεση στην ακτινοβολία από τις συχνές πραγματοποιήσεις αξονικής τομογραφίας, η μαγνητική τομογραφία μπορεί να προσφέρεται σαν εναλλακτική λύση για την απεικόνιση κατά την παρακολούθηση των ασθενών.

Βιοψία

Διαδερμικά κατευθυνόμενη βιοψία των όγκων χρειάζεται:

- Για να δούμε τον ιστολογικό τύπο ακτινολογικά μη καλά καθορισμένων νεφρικών μαζών.
- Να επιλέξουμε ασθενείς με μικρές νεφρικές μάζες για ενεργό παρακολούθηση.
- Να δούμε την ιστολογική πριν (καλύτερα) ή ταυτόχρονα με θεραπείες εξάχνωσης.
- Να επιλέξουμε τον πιο κατάλληλο τύπο φαρμακευτικής ή και χειρουργικής στρατηγικής όταν έχουμε να αντιμετωπίσουμε μεταστατική νόσο.

Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν οποιαδήποτε ένδειξη επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας, πραγματοποιούμε ένα ραδιενεργό νεφρόγραμμα καθώς και υπολογίζουμε την ολική νεφρική λειτουργία με βάση τον προβλεπόμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, για να καθορίσουμε καλύτερα την άριστη θεραπεία για τον συγκεκριμένο άρρωστο.

Νεφρική βιοψία δεν ενδείκνυται για ασθενείς οι οποίοι έχουν συννοσηρότητα ή είναι εύθραυστοι και οι οποίοι είναι υποψήφιοι μόνο για συντηρητική αντιμετώπιση, προσεκτική παρακολούθηση, ανεξάρτητα από το αποτέλεσμα της βιοψίας.

Σύσταση για την διάγνωση του καρκίνου του νεφρού.	Βαθμός σύστασης
Χρησιμοποιήστε την πολυφασική αξονική τομογραφία με χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού για την κοιλιά και τον θώρακα για να διαγνώσετε και να σταδιοποιήσετε τον καρκίνο του νεφρού.	Ισχυρή
Παραλείψτε την αξονική τομογραφία θώρακα σε ασθενείς οι οποίοι έχουν νόσο κλινικού Σταδίου T1a που διαπιστώθηκε τυχαία, λόγω του χαμηλού κινδύνου ανάπτυξης μεταστάσεων σ' αυτήν την ομάδα του πληθυσμού.	Ασθενής
Χρησιμοποιήστε MRI για την καλύτερη αξιολόγηση της φλεβικής συμμετοχής, τη μείωση της ακτινοβολίας ή την αποφυγή ενδοφλέβιας σκιαγραφικής ουσίας CT.	Ασθενής
Χρησιμοποιήστε απεικονίσεις που δεν χρησιμοποιούν ιωδιούχο σκιαγραφικό, όπως για παράδειγμα η μαγνητική τομογραφία και ο ενισχυμένος με σκιαγραφικό υπέρηχος, για να χαρακτηρίσετε περαιτέρω μικρές νεφρικές μάζες, θρόμβους από τον όγκο καθώς και να διαφοροποιήσετε μη ξεκάθαρες νεφρικές μάζες, στις περιπτώσεις όπου τα αποτελέσματα μίας αξονικής τομογραφίας με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό δεν κατέληξαν σε συμπέρασμα.	Ισχυρή
Σε άρρωστους με μεταστατική νόσο πραγματοποιήστε αξονική τομογραφία ή μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου όταν πρόκειται να χορηγήσετε συστηματική θεραπεία ή να προβείτε σε κυτταρομειωτική νεφρεκτομή.	Ασθενής

Μην πραγματοποιείτε ως ρουτίνα σπινθηρογράφημα οστών και / ή αξονική τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET-CT) για να σταδιοποιήσετε τον καρκίνο του νεφρού.	Ασθενής
Πραγματοποιήστε μία βιοψία ενός νεφρικού όγκου πριν από οποιαδήποτε θεραπεία εξάχνωσης καθώς και πριν από την συστηματική θεραπεία όταν δεν έχει ήδη ληφθεί ιστολογική εξέταση.	Ισχυρή
Πραγματοποιήστε μία διαδερμική βιοψία σε επιλεγμένους ασθενείς που είναι υποψήφιοι για ενεργό παρακολούθηση	Ασθενής
Χρησιμοποιήστε την ομόκεντρη τεχνική όταν πραγματοποιείτε μία βιοψία ενός όγκου του νεφρού.	Ισχυρή
Μην πραγματοποιείτε βιοψία ενός όγκου νεφρού ο οποίος έχει κυστικά χαρακτηριστικά εκτός εάν κατά την απεικόνιση ένα σημαντικό τμήμα της κύστης εμπεριέχει συμπαγή στοιχεία	Ισχυρή
Χρησιμοποιήστε μία τεχνική βιοψίας λήψης κομματιών (πυρήνων) παρά μία αναρρόφηση δια λεπτής βελόνας για να χαρακτηρίσετε ιστολογικά έναν συμπαγή καρκίνο του νεφρού.	Ισχυρή

Σύσταση για γενετικό έλεγχο σε περίπτωση ενός καρκίνου του νεφρού.	Βαθμός σύστασης
Πραγματοποιήστε γενετικό έλεγχο σε ασθενή ηλικίας μικρότερης ή ίσης των 46 χρόνων, με αμφοτερόπλευρη ή πολυεστιακή εντόπιση όγκων και / ή με έναν πρώτου βαθμού ή δεύτερου βαθμού συγγενή ο οποίος είχε καρκίνο του νεφρού και / ή έναν κοντινό συγγενή εξ αίματος με ένα γνωστό παθογενετικό πρόβλημα και / ή ειδικά ιστολογικά χαρακτηριστικά που να υποδηλώνουν την παρουσία μιας κληρονομικής μορφής ενός καρκίνου του νεφρού..	Ισχυρή
Παραπέμψτε τους ασθενείς σε έναν γενετιστή ειδικό για τον καρκίνο ή σε ένα κέντρο ειδικό όταν υποψιάζεστε κληρονομικής μορφής καρκίνο του νεφρού.	Ισχυρή

Ιστολογική διάγνωση

Υπάρχει μια ιστολογική ποικιλία στους καρκίνους του νεφρού, και περίπου 15% είναι καλοήθεις όγκοι. Όλες οι αλλοιώσεις του νεφρού χρειάζεται να εξεταστούν για τυχόν κακοήθη συμπεριφορά.

Ιστοπαθολογοανατομική ταξινόμηση

Η ταξινόμηση των αλλοιώσεων του πυρήνα κατά Fuhrman έχει αντικατασταθεί από το σύστημα ταξινόμησης 2017 WHO/ISUP. Η νέα μορφολογική ταξινόμηση του WHO συνδυάζει και τη μορφολογική και τη μοριακή ανάλυση. Υπάρχουν τρεις μορφές καρκίνου του νεφρού οι οποίες εμφανίζουν γενετικές και ιστολογικές διαφορές και αφορούν τις συχνότερες μορφές καρκίνου του νεφρού: Το διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα που αφορά το 70 με 85 % των περιπτώσεων, το θηλώδες καρκίνωμα του νεφρού που αφορά το 10 με 15 % των περιπτώσεων και το χρωμόφοβο καρκίνωμα του νεφρού που αφορά το 4 με 5 % των περιπτώσεων. Οι διάφορες μορφές του καρκίνου του νεφρού έχουν διαφορετική ανταπόκριση στην θεραπεία. Εκτός από τις ανωτέρω, υπάρχουν και πιο σπάνιες μορφές καρκίνου του νεφρού.

Προγνωστικοί παράγοντες

Σε όλες τις μορφές του καρκίνου του νεφρού η πρόγνωση επιδεινώνεται όσο αυξάνει το στάδιο και ο βαθμός κακοήθειας. Ιστολογικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τον βαθμό κακοήθειας του όγκου, τον ιστολογικό τύπο του καρκινώματος, τα σαρκωματώδη χαρακτηριστικά, την λεμφαγγειακή διήθηση, την νέκρωση του όγκου, και την διήθηση του περινεφρικού λίπους και του πυελοκαλυκτικού συστήματος. Οι κλινικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την γενικότερη κατάσταση υγείας του ασθενή, την ύπαρξη τοπικών συμπτωμάτων, την καχεξία, την αναιμία, τον αριθμό των αιμοπεταλίων, την αναλογία ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα, την C αντιδρώσα πρωτεΐνη και την αλβουμίνη του όρου.

Σύσταση	Βαθμός σύστασης
Χρησιμοποιήστε το σύστημα ταξινόμησης όγκου, λεμφαδένων, μεταστάσεις TMM.	Ισχυρή
Χρησιμοποιήστε το σύστημα βαθμονόμησης του βαθμού κακοήθειας κατά WHO/ISUP και ταξινομήστε τον ιστολογικό τύπο του καρκίνου του νεφρού.	Ισχυρή
Χρησιμοποιήστε τα προγνωστικά μοντέλα στον εντοπισμένο και στον μεταστατικό καρκίνο του νεφρού.	Ισχυρή
Μην χρησιμοποιείτε ως ρουτίνα μοριακούς δείκτες για να θέσετε την πρόγνωση επί καρκίνου του νεφρού.	Ισχυρή

Θεραπευτική αντιμετώπιση.

Θεραπεία του εντοπισμένου καρκίνου του νεφρού.

Οι εντοπισμένοι καρκίνοι του νεφρού αντιμετωπίζονται καλύτερα με μερική νεφρεκτομή παρά με ριζική νεφρεκτομή, ανεξάρτητα με τον τρόπο προσπέλασης. Η μερική νεφρεκτομή δεν αποτελεί καλή επιλογή σε ορισμένους ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνο του νεφρού κυρίως λόγω τοπικής επέκτασης του όγκου, μη καλής εντόπισης του όγκου, και σημαντικών προβλημάτων υγείας που έχει ο άρρωστος. Εάν η προεγχειρητική απεικόνιση και τα ευρήματα κατά την διάρκεια του χειρουργείου είναι φυσιολογικά, δεν απαιτείται ως ρουτίνα η ταυτόχρονη αφαίρεση του επινεφριδίου. Η πραγματοποίηση λεμφαδενεκτομής θα πρέπει να περιορίζεται μόνο για λόγους σταδιοποίησης καθώς δεν είναι ξεκάθαρο εάν η εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή οδηγεί σε καλύτερη επιβίωση τους ασθενείς εκείνους που έχουν εντοπισμένη νόσο. Στους ασθενείς οι οποίοι έχουν καρκίνο του νεφρού και ταυτόχρονο θρόμβο από τον όγκο, αλλά οι οποίοι δεν έχουν μεταστατική διασπορά, η πρόγνωση είναι καλύτερη μετά την νεφρεκτομή και την πλήρη αφαίρεση του θρόμβου.

Χειρουργική διατήρηση του νεφρού έναντι ριζικής νεφρεκτομής.

Με βάση τα τρέχοντα ογκολογικά δεδομένα και τα δεδομένα για την ποιότητα ζωής, ο εντοπισμένος καρκίνος του νεφρού αντιμετωπίζεται καλύτερα με χειρουργικές μεθόδους που διατηρούν το νεφρό παρά με ριζική νεφρεκτομή, ανεξάρτητα από τον τρόπο χειρουργικής προσπέλασης. Πριν από τη νεφρεκτομή ρουτίνας δεν χρειάζεται ο εμβολισμός του όγκου καθώς δεν έχει κάποιο αποτέλεσμα.

Σύσταση	Βαθμός σύστασης
Προσφέρετε χειρουργείο για να θεραπεύσετε έναν εντοπισμένο καρκίνο του νεφρού.	Ισχυρή
Προσφέρετε μερική νεφρεκτομή σε ασθενείς με όγκους σταδίου T1.	Ισχυρή
Προσφέρετε μερική νεφρεκτομή σε ασθενείς με όγκους T2 καθώς και με μονήρη νεφρό ή χρόνια νεφρική νόσο, εάν τεχνικά είναι δυνατό.	Ασθενής
Μην προσφέρετε σύστοιχη αφαίρεση του επινεφριδίου εάν δεν υπάρχει κλινική ένδειξη διήθησης του.	Ισχυρή
Μην προσφέρετε εκτεταμένο λεμφαδενικό καθαρισμό σε ασθενείς με εντοπισμένη στο όργανο νόσο.	Ασθενής
Προσφέρετε εμβολισμό σε ασθενείς οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για χειρουργείο και οι οποίοι εμφανίζονται με μαζική αιματοουρία ή πόνο στην οσφύ.	Ασθενής

Τεχνικές ριζικής και μερικής νεφρεκτομής.

Σύνοψη των ευρημάτων.

- Η λαπαροσκοπική ριζική νεφρεκτομή έχει μικρότερη νοσηρότητα από την ανοιχτή η νεφρεκτομή. 1B.
- Τα βραχυπρόθεσμα ογκολογικά αποτελέσματα για όγκους T1 – T2A είναι παρόμοια τόσο για την λαπαροσκοπική όσο και για την ανοιχτή ριζική νεφρεκτομή. 2A.
- Η μερική νεφρεκτομή μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με ανοιχτή είτε με λαπαροσκοπική είτε με υποβοηθούμενη με το ρομπότ προσπέλαση, με βάση την εμπειρία και τις ικανότητές του χειρουργού. 2B.
- Η λαπαροσκοπική και η ρομποτικά υποβοηθούμενη μερική νεφρεκτομή σχετίζονται με μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο καθώς και με μικρότερη απώλεια αίματος όταν συγκρίνονται με την μερική νεφρεκτομή. 2B
- Η μερική νεφρεκτομή σχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό θετικών εγχειρητικών ορίων όταν συγκρίνεται με την ριζική νεφρεκτομή. 3
- Η διαπεριτοναϊκή και η οπισθοπεριτοναϊκή λαπαροσκοπική μερική νεφρεκτομή δεν διαφέρουν στις μετεγχειρητικές χειρουργικές και παθολογικές επιπλοκές, τα θετικά εγχειρητικά όρια και την λειτουργία του νεφρού. 2A.
- Ο όγκος των επεμβάσεων και μάλιστα των μερικών νεφρεκτομών που πραγματοποιείται σε ένα νοσοκομείο σχετίζεται με την εμφάνιση χειρουργικών επιπλοκών, χρόνου θερμής ισχαιμίας και εμφάνισης θετικών χειρουργικών ορίων. 3.
- Η ριζική νεφρεκτομή για την ανεύρεση θετικών χειρουργικών ορίων μετά από την μερική νεφρεκτομή οδηγεί σε υπερθεραπεία σε πολλές περιπτώσεις. 3.

Σύσταση	Βαθμός σύστασης
Προσφέρετε λαπαροσκοπική ριζική νεφρεκτομή σε ασθενείς με όγκους σταδίου T2 και εντοπισμένες μάζες οι οποίες δεν μπορούν να θεραπευτούν με μερική νεφρεκτομή.	Ισχυρή
Μην πραγματοποιείτε ελάχιστα επεμβατική ριζική νεφρεκτομή σε ασθενείς με όγκους T1 για τους οποίους η μερική νεφρεκτομή μπορεί να επιτευχθεί μέσω οποιασδήποτε μορφής προσπέλασης συμπεριλαμβανομένης της ανοιχτής μεθόδου.	Ισχυρή
Μην πραγματοποιείτε ελάχιστα επεμβατική μέθοδο εάν αυτή η προσπέλαση πιθανόν να διακινδυνεύσει τα ογκολογικά, λειτουργικά και περιεγχειρητικά αποτελέσματα.	Ισχυρή
Εντατικοποιείτε την παρακολούθηση των ασθενών οι οποίοι έχουν ένα θετικό εγχειρητικό όριο, ιδιαίτερα στους ασθενείς που μετά το χειρουργείο έχουν αναβαθμιστεί σε όγκους σταδίου pT3a.	Ασθενής

Εναλλακτικές του χειρουργείου θεραπείες.

Οι περισσότερες αναλύσεις, βασισμένες σε μελέτες πληθυσμιακές, έχουν δείξει ότι οι ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίζονται με χειρουργείο έχουν μικρότερη σχετιζόμενη με τον καρκίνο θνητότητα από ότι οι ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίζονται με μη χειρουργικές μεθόδους.

Ενεργός παρακολούθηση.

Ηλικιωμένοι ασθενείς καθώς και οι ασθενείς οι οποίοι έχουν σοβαρές συννοσηρότητες και ανακαλύπτονται μία τυχαία μικρή νεφρική μάζα μπορεί να έχουν μεγαλύτερη θνητότητα από τα προβλήματά τους από ότι θα είχαν από τον ίδιο τον καρκίνο. Γι' αυτό το λόγο, σε επιλεγμένους ασθενείς, η αρχική παρακολούθηση των μικρών νεφρικών μαζών με ενεργό παρακολούθηση, ακολουθούμενη, εάν απαιτηθεί, από ενεργό θεραπεία, όταν η νόσος θα εξελιχθεί, θεωρείται καλή επιλογή. Η ενεργός παρακολούθηση διαφέρει από την προσεκτική παρακολούθηση. Η προσεκτική παρακολούθηση έχει θέση μόνο σε εκείνους τους ασθενείς που η συννοσηρότητα τους κάνει οποιαδήποτε μελλοντική ενεργό θεραπεία να αντενδείκνυται και στους οποίους δεν απαιτείται παρακολούθηση με διαδοχικές απεικονίσεις, εκτός εάν υπάρχει κάποια κλινική ένδειξη.

Κρυοθεραπεία και εξάχνωση με τη χρήση ραδιοκυμάτων.

Η κρυοθεραπεία και η εξάχνωση με τη χρήση ραδιοκυμάτων σχετίζονται με μικρότερη νοσηρότητα όταν συγκρίνονται με την μερική νεφρεκτομή, αλλά έχουν το κόστος εμφάνισης μεγαλύτερου ποσοστού υποτροπών.

Σύσταση	Βαθμός σύστασης
Προσφέρετε ενεργό παρακολούθηση ή εξάχνωση με τη χρήση θερμότητας σε εύθραυστους και / ή ασθενείς με συννοσηρότητα που έχουν μικρές νεφρικές μάζες.	Ασθενής
Πραγματοποιείτε μία διαδερμική βιοψία της νεφρικής μάζας πριν από και όχι ταυτόχρονα με τεχνικές εξάχνωσης με χρήση θερμότητας.	Ισχυρή
Όταν προσφέρετε ενεργό παρακολούθηση ή τεχνικές εξάχνωσης με τη χρήση θερμότητας, συζητήστε με τους ασθενείς όλα τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα σχετικά με τα ογκολογικά αποτελέσματα και την εμφάνιση επιπλοκών.	Ισχυρή
Μην προσφέρετε θεραπεία με την χρήση θερμότητας για όγκους μεγέθους μεγαλύτερου των τριών εκατοστών και κρυοθεραπεία για όγκους μεγαλύτερους των τεσσάρων εκατοστών.	Ασθενής

Θεραπεία τοπικά προχωρημένου καρκίνου του νεφρού.

Θεραπεία των ασθενών με κλινικά θετικούς λεμφαδένες (cN+).

Όταν υπάρχει κλινικά θετική λεμφαδενικής νόσος, η λεμφαδενεκτομή είναι απαραίτητη αλλά η έκταση της λεμφαδενεκτομής δεν είναι καλά καθορισμένη. Χαμηλού επιπέδου δεδομένα υποδηλώνουν ότι επί μεταστατικής νόσου η ύπαρξη ενός θρόμβου από τον όγκο θα πρέπει να αποτελεί ένδειξη χειρουργικής αφαίρεσης του. Επικουρικές μέθοδοι όπως ο εμβολισμός του όγκου, ή η τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα δεν φαίνεται να προσφέρουν κάποιο πλεονέκτημα στην θεραπεία του όγκου.

Σε ασθενείς οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για χειρουργείο, ή έχουν νόσο που δεν μπορεί να αφαιρεθεί, ο εμβολισμός μπορεί να ελέγξει τα συμπτώματά τους, συμπεριλαμβανομένου της ορατής αιματοουρίας και του οσφυϊκού πόνου.

Η χρήση των αναστολέων των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (ICI) έχουν δείξει εντυπωσιακή αποτελεσματικότητα στον προχωρημένο καρκίνο του νεφρού, κάνοντας αποκατάσταση της ανοσολογικής δραστηριότητας. Προηγούμενες μελέτες επικουρικής θεραπείας με την χρήση αναστολέων τυροσινικής κινάσης (TKI) απέτυχαν να βελτιώσουν ελεύθερη νόσου επιβίωση εκτός από μια που δεν είχε κανένα αποτέλεσμα στην ολική επιβίωση. Η μελέτη Keynote-564 επικουρική θεραπεία με pembrolizumab ήταν η πρώτη μελέτη με χρήση των αναστολέων των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (ICI) που έδειξε σημαντικά βελτιωμένη ελεύθερη νόσου επιβίωση σε ασθενείς με διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα του νεφρού με υψηλή πιθανότητα υποτροπής.

Σε τρεις πρόσφατες μελέτες επικουρικής θεραπείας με αναστολείς των σημείων ελέγχου (IMmotion010, CheckMate 914, PROSPER) δεν επιτεύχθηκε ο πρωτογενής τελικός σκοπός σχετικά με την ειδική για την νόσο επιβίωση ενώ η ενημερωμένη παρακολούθηση της μελέτης Keynote-564 παρέμεινε σημαντική. Διαφορές στην επίδραση μπορεί να οφείλονται στην ετερογένεια στην επιλογή ασθενών και στους διαφορετικούς αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (ICI) που μελετήθηκαν. Το Pembrolizumab παραμένει ως σύσταση σε αυτούς τους ασθενείς παρόλο που τα δεδομένα ολικής επιβίωσης δεν είναι ακόμα ώριμα. Οι αποφάσεις για τη θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνονται με προσοχή και η ατομική προτίμηση του ασθενούς θα πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπ' όψιν, συμπεριλαμβάνοντας μια συζήτηση με τον ασθενή σχετικά με το πιθανό κίνδυνο υπερθεραπείας.

Θεραπεία του προχωρημένου / μεταστατικού καρκίνου του νεφρού

Θεραπεία του νεφροκυτταρικού καρκινώματος με εμφάνιση καρκινικού θρόμβου στις φλέβες και των ανευχείρητων όγκων.

Σύσταση	Βαθμός σύστασης
Κατά τη διάρκεια της νεφρεκτομής αφαιρέστε εμφανείς λεμφαδένες κυρίως με σκοπό την σταδιοποίηση, την πρόγνωση και τον τρόπο παρακολούθησης.	Ασθενής
Αφαιρέστε τον όγκο του νεφρού καθώς και τον θρόμβο σε περίπτωση συμμετοχής των φλεβών σε νόσο η οποία δεν είναι μεταστατική.	Ισχυρή
Συζητήστε τις επιλογές θεραπείας για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ανευχείρητο καρκίνο του νεφρού (βιοψία και/ή συστηματική θεραπεία/αναβληθείσα εκτομή, ή παρηγορητική θεραπεία) στα πλαίσια μιας διεπιστημονικής ομάδας για τον καθορισμό της θεραπείας.	Ισχυρή

Αντιμετώπιση του νεφροκυτταρικού καρκίνου με νεοεπικουρική ή επικουρική θεραπεία.

Σύνοψη των αποτελεσμάτων.

Η επικουρική θεραπεία με sorafenib, pazopanib, everolimus, girentuximab, ή axitinib δεν βελτίωσε την ειδική για την νόσο επιβίωση ή την ολική επιβίωση, μετά από την νεφρεκτομή. 1B.

Σε μία μόνο τυχαιοποιημένη μελέτη, σε επιλεγμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου, η επικουρική θεραπεία με sunitinib βελτίωσε την ειδική για την νόσο επιβίωση αλλά όχι την ολική επιβίωση. 1B.

Η επικουρική θεραπεία με pembrolizumab, που ορίζεται από τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη*, μετά από νεφρεκτομή, βελτίωσε την ειδική για την νόσο επιβίωση. 1B.

Επικουρική θεραπεία με atezolizumab (αναστολέας του PD-L1) δεν βελτίωσε την ειδική για την νόσο επιβίωση ή την ολική επιβίωση. 1B.

Επικουρική θεραπεία με διπλό σχήμα με PD-1 και κυτταροτοξικό αναστολέα T-lymphocyte associated protein-4 με nivolumab και ipilimumab δεν βελτίωσε την ειδική για την νόσο επιβίωση. 1B.

Περιεγχειρητική θεραπεία με nivolumab δεν βελτίωσε την επιβίωση ελεύθερης υποτροπής. 1B.

Η έλλειψη δεδομένων για βιοδείκτες δεν βοηθάει την πρόοδο σε αυτό το πεδίο. Τρέχουν τυχαιοποιημένες μελέτες επικουρικής θεραπείας για να καθορίσουν τα πλεονεκτήματα της επικουρικής ανοσοθεραπείας μετά νεφρεκτομή για ασθενείς υψηλού κινδύνου. 4..

**pT2 G4 or pT3 any G; pT4 any G; pN+ any G; M1, NED μετά από μεταστασεκτομή.*

Σύσταση	Βαθμός σύστασης
Συζητήστε τα αντιφατικά αποτελέσματα των διαθέσιμων μελετών επικουρικής θεραπείας με αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (ICI) με τους ασθενείς για διευκόλυνση κοινής λήψης απόφασης.	Ισχυρή
Ενημερώστε τους ασθενείς σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο από τη υπερθεραπεία και παρενέργειες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό σύστημα εάν εξεταστεί το ενδεχόμενο επικουρικής θεραπείας.	Ασθενής
Μην προσφέρετε επικουρική θεραπεία με sorafenib, pazopanib, everolimus, girentuximab ή axitinib.	Ισχυρή
Μην προσφέρετε επικουρική θεραπεία με sunitinib μετά από χειρουργική αφαίρεση διαυγοκυτταρικού καρκινώματος του νεφρού..	Ασθενής
<p>Προσφέρετε επικουρική θεραπεία με pembrolizumab σε ασθενείς με διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα νεφρού, κατά προτίμηση 12-16 εβδομάδες μετά τη νεφρεκτομή, με κίνδυνο υποτροπής όπως έχει οριστεί στη μελέτη Keynote-564:</p> <p>Ενδιάμεσου-υψηλού κινδύνου:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pT2, 4^{ου} βαθμού ή σαρκωματοειδής, N0, M0 - pT3, οποιουδήποτε βαθμού, N0, M0 <p>Υψηλού κινδύνου:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pT4, οποιουδήποτε βαθμού, N0 M0 - οποιοδήποτε pT, οποιουδήποτε βαθμού, N+, M0 <p>M1 χωρίς απόδειξη παρουσίας νόσου (NED):</p> <ul style="list-style-type: none"> - χωρίς απόδειξη παρουσίας νόσου μετά από εκτομή ολιγομεταστάσεων ≤ 1 έτος από τη νεφρεκτομή. 	Ασθενής

Προχωρημένο / μεταστατικό καρκίνωμα του νεφρού – τοπική θεραπεία.

Κυτταρομειωτική νεφρεκτομή.

Η αφαίρεση του όγκου είναι θεραπευτική μόνο όταν όλες οι εστίες του όγκου μπορούν να εκταμούν. Αυτό περιλαμβάνει ασθενείς με τον πρωτοπαθή όγκου in situ και με μονήρη ή ολιγομεταστατικές εστίες που μπορούν να εξαιρεθούν. Για τους περισσότερους ασθενείς με μεταστατική νόσο, η κυτταρομειωτική νεφρεκτομή είναι παρηγορητική και οι συστηματικές θεραπείες θεωρούνται απαραίτητες.

Σύνοψη των αποτελεσμάτων.

Η χορήγηση της sunitinib και η σε δεύτερο χρόνο καθυστερημένη κυτταρομειωτική νεφρεκτομή σε ασθενείς με διαυγοκυτταρικό μεταστατικό καρκίνωμα του νεφρού ενδιάμεσου κινδύνου έχει οδηγήσει σε πλεονέκτημα όσον αφορά την επιβίωση, όπως αυτή μετρήθηκε σαν δευτερογενής τελικός σκοπός σε διάφορες αναλύσεις και επέλεξαν ασθενείς με ενδογενή αντίσταση στην συστηματική θεραπεία. 2B.

Η sunitinib ως μονοθεραπεία δεν είναι κατώτερη της άμεσης κυτταρομειωτικής νεφρεκτομής η οποία ακολουθείται από χορήγηση sunitinib σε ασθενείς με ενδιάμεση ή πτωχή πρόγνωση με βάση τα κριτήρια της MSKCC, οι οποίοι απαιτούν συστηματική θεραπεία με VEGFR-TKI. 1A.

Η κυτταρομειωτική νεφρεκτομή σε ασθενείς με ταυτόχρονη πλήρη αφαίρεση μιας μονήρους ή μερικών ολιγομεταστατικών εστιών μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση τους και να καθυστερήσει την χρησιμοποίηση της συστηματικής θεραπείας. 3.

Ασθενείς με πτωχή πρόγνωση με βάση τα κριτήρια του MSKCC ή του IMDC δεν έχουν πλεονέκτημα από την κυτταρομειωτική νεφρεκτομή. 1A.

Οι ασθενείς οι οποίοι έχουν τον πρωτοπαθή όγκο in situ (δεν έχει εξαιρεθεί) και υποβάλλονται σε συνδυασμένη θεραπεία με βάση την ανοσοθεραπεία έχουν καλύτερη ελεύθερη νόσου και ολική επιβίωση σε σχέση με αυτούς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με sunitinib. 2B

Σύσταση	Βαθμός σύστασης
Μην πραγματοποιείτε κυτταρομειωτική νεφρεκτομή σε ασθενείς με πτωχή πρόγνωση με βάση τα κριτήρια του MSKCC.	Ισχυρή
Μην πραγματοποιείτε άμεσα κυτταρομειωτική νεφρεκτομή σε ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου οι οποίοι έχουν ασυμπτωματικό σύγχρονο πρωτοπαθή όγκο και χρειάζονται συστηματική θεραπεία.	Ασθενής
Ξεκινήστε συστηματική θεραπεία χωρίς κυτταρομειωτική νεφρεκτομή σε ενδιάμεσου κινδύνου ασθενείς οι οποίοι έχουν ασυμπτωματικό σύγχρονο πρωτοπαθή όγκο και χρειάζονται συστηματική θεραπεία.	Ασθενής
Συζητήστε την καθυστερημένη κυτταρομειωτική νεφρεκτομή σε ασθενείς οι οποίοι θα έχουν κλινικό πλεονέκτημα από την χορήγηση συστηματικής θεραπείας.	Ασθενής
Πραγματοποιήστε άμεση κυτταρομειωτική νεφρεκτομή σε ασθενείς με μία καλή κατάσταση υγείας οι οποίοι δεν χρειάζονται συστηματική θεραπεία.	Ασθενής

Πραγματοποιήστε άμεση κυτταρομειωτική νεφρεκτομή σε ασθενείς με μικρό αριθμό μεταστάσεων (ολιγομεταστάσεις), όταν η πλήρης χειρουργική θεραπεία των μεταστάσεων μπορεί να πραγματοποιηθεί.	Ασθενής
--	---------

Τοπική θεραπεία των μεταστάσεων σε μεταστατικό καρκίνωμα του νεφρού.

Έγινε συστηματική ανασκόπηση της τοπικής θεραπείας των μεταστάσεων από καρκίνο του νεφρού σε οποιοδήποτε όργανο. Η ετερογένεια των δεδομένων επιτρέπουν μόνο προσεκτικές συστάσεις.

Σύνοψη των αποτελεσμάτων.

Αναδρομικές συγκριτικές μελέτες συνεχώς υποδεικνύουν ένα πλεονέκτημα για την πλήρη εκτομή των μεταστάσεων σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του νεφρού όσον αφορά την ολική επιβίωση, την ειδική για τον καρκίνο επιβίωση και την καθυστέρηση στην χορήγηση συστηματικής θεραπείας. 3.

Μία προοπτική μελέτη χωρίς ομάδα ελέγχου και μία αναδρομική μελέτη υποστηρίζουν ότι οι ολιγομεταστάσεις μπορούν να παρακολουθηθούν για περίπου 16 μήνες πριν την χορήγηση συστηματικής θεραπείας λόγω προόδου της νόσου. 3.

Η ακτινοθεραπεία σε μετάσταση στα οστά και στον εγκέφαλο από καρκίνωμα νεφρού μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική ανακούφιση από τα συμπτώματα όπως για παράδειγμα ο πόνος. 3.

Οι αναστολές της τυροσινικής κινάσης μετά από την αφαίρεση των μεταστάσεων σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν υπολειπόμενη νόσο, δεν βελτίωσε την επιβίωση ελεύθερης υποτροπής όταν συγκρίθηκε με το placebo ή την παρακολούθηση. 1B.

Σύσταση	Βαθμός σύστασης
Για να ελέγξετε τα τοπικά συμπτώματα, προσφέρετε θεραπείες που περιλαμβάνουν την αφαίρεση της μεταστάσης, σε ασθενείς που έχουν μεταστατική νόσο και καλούς προγνωστικούς παράγοντες για την νόσο και στους οποίους η πλήρης εκτομή των μεταστάσεων μπορεί να επιτευχθεί.	Ασθενής
Προσφέρετε στερεοτακτική ακτινοθεραπεία για μεταστάσεις που προκαλούν συμπτώματα στα οστά ή στον εγκέφαλο ούτως ώστε να ελέγξετε τοπικά την νόσο και να ανακουφίσετε τα συμπτώματα.	Ασθενής
Μην προσφέρετε θεραπεία με αναστολείς της τυροσινικής κινάσης στον μεταστατικό καρκίνο του νεφρού μετά την αφαίρεση των μεταστάσεων όταν δεν υπάρχει υπολειπόμενη νόσος	Ισχυρή
Πραγματοποιείτε μία επιβεβαιωτική αξονική τομογραφία του σώματος πριν από την αφαίρεση των μεταστάσεων για να αποκλείσετε μία ταχεία εξέλιξη της νόσου η οποία χρειάζεται συστηματική θεραπεία.	Ασθενής
Πριν ξεκινήσετε συστηματική θεραπεία για ολιγομεταστάσεις οι οποίες δεν μπορούν να εξαιρεθούν, συζητήστε με τον ασθενή σας μία περίοδο παρακολούθησης μέχρι να ξεκινήσει και να επιβεβαιωθεί η εξέλιξη της νόσου.	Ασθενής

Συστηματική θεραπεία για προχωρημένη / μεταστατική νόσο.

Χημειοθεραπεία

Σύσταση	Βαθμός σύστασης
Μην προσφέρετε χημειοθεραπεία σε ασθενείς με mRCC.	Ισχυρή

Στοχευμένες θεραπείες

Ως σήμερα, αρκετοί στοχευμένοι παράγοντες έχουν πάρει έγκριση για την θεραπεία του διαυγοκυτταρικού μεταστατικού καρκίνου.

Σύνοψη των αποτελεσμάτων.

Η μονοθεραπεία με στόχευση στον VEGF έχει αντικατασταθεί από την μονοθεραπεία με ανοσοθεραπεία με αναστολείς των σημείων ελέγχου. 1B.

Η razoranib δεν είναι κατώτερη της sunitinib ως θεραπεία πρώτης γραμμής στον mRCC. 1B.

Η cabozantinib σε ασθενείς με μέτρια και φτωχή πρόγνωση, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, οδηγεί σε καλύτερες ανταποκρίσεις και επιβίωση ελεύθερης προόδου αλλά όχι σε ολική επιβίωση συγκριτικά με την sunitinib. 2B.

Η tivozanib έχει πάρει έγκριση από τον EMA, αλλά θεωρείται ακόμη κατώτερη των ήδη υπαρχουσών θεραπειών ως θεραπεία πρώτης γραμμής. 3.

Η μονοθεραπεία με στόχευση στον VEGF προτείνονται και προτιμώνται μετά από πρώτης γραμμής συνδυασμένη θεραπεία με βάση το PD-L1. Η χρησιμοποίηση εκ νέου θεραπειών που έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί πρέπει να αποφεύγεται. 3.

Η μονοθεραπεία με cabozantinib ή nivolumab είναι ανώτερη από το everolimus μετά από μία ή περισσότερες γραμμές θεραπείας στοχευμένης σε παράγοντα VEGF. 1B

Το everolimus επιμηκύνει την ελεύθερη προόδου επιβίωση μετά από στοχευμένες στον παράγοντα VEGF θεραπείες, όταν συγκρίθηκαν με το placebo. Δεν συστήνεται πλέον πριν από την τρίτη γραμμής θεραπεία. 1B.

Η Lenvatinib σε συνδυασμό με το everolimus βελτιώνει την ελεύθερη προόδου επιβίωση έναντι του everolimus μόνο σε νόσο που ανθίσταται στην στοχευμένη στον VEGF θεραπεία. Η χρήση τους μετά από ICIs είναι αμφιλεγόμενη. Υπάρχει έλλειψη ισχυρών δεδομένων σε αυτό τον συνδυασμό κάνοντας την σύστασή του δύσκολη. 2A.

Σύσταση	Βαθμός σύστασης
Προσφέρετε nivolumab ή cabozantinib για ασθενείς με διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα ανθεκτικό σε VEGF μετά από μία ή δύο γραμμές θεραπείας που δεν έχουν όμως λάβει θεραπεία με αναστολείς των σημείων ελέγχου.	Ισχυρή
Η αλληλουχία των φαρμάκων που δεν έχουν χρησιμοποιηθεί ως δεύτερης σειράς θεραπεία συνιστάται ως τρίτης γραμμής θεραπεία.	Ασθενής
Προσφέρετε θεραπεία με αναστολείς της τυροσινικής κινάσης ως δεύτερης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς ανθεκτικούς σε nivolumab και ipilimumab ή axitinib και pembrolizumab ή cabozantinib και nivolumab ή Lenvatinib και pembrolizumab.	Ασθενής
Προσφέρετε cabozantinib μετά από στοχευμένη σε VEGF θεραπεία για cc-mRCC.	Ισχυρή
Χορηγείστε διαδοχικά τις διάφορες θεραπείες για το μεταστατικό καρκίνο του νεφρού.	Ισχυρή
Προσφέρετε συνδυασμένη θεραπεία με αναστολείς των σημείων ελέγχου για προχωρημένο cc-mRCC με σαρκωματώδη χαρακτηριστικά	Ασθενής

Ανοσοθεραπεία

Η μονοθεραπεία με ιντερφερόνη-α και ο συνδυασμός της με bevacizumab έχει υπερκεραστεί ως θεραπεία εκλογής του προχωρημένου cc-mRCC από τον συνδυασμό διαφόρων αναστολέων της τυροσινικής κινάσης και/ή τον συνδυασμό αυτών με διάφορες στοχευμένες θεραπείες.

Σύνοψη των αποτελεσμάτων.

Ασθενείς που δεν έχουν λάβει καμία προηγούμενη θεραπεία.

Σήμερα, η έκφραση του PD-L1 δεν χρησιμοποιείται για την επιλογή της θεραπείας στους ασθενείς. 2B

Ο συνδυασμός nivolumab και ipilimumab σε ασθενείς με cc-mRCC οι οποίοι δεν έχουν λάβει κάποια θεραπεία και είναι μέτριας ή πτωχής πρόγνωσης με βάση τα κριτήρια IMDC, βελτίωσε την ολική επιβίωση και την συνολική ανταπόκριση, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν sunitinib.1B.

Όταν συγκρίθηκαν με την χορήγηση sunitinib οι συνδυασμοί pembrolizumab και axitinib, Lenvatinib και pembrolizumab και nivolumab και cabozantinib για ασθενείς με cc-mRCC οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενα θεραπεία και εμφάνιζαν οποιαδήποτε πρόγνωση με βάση τα κριτήρια IMDC, οδήγησαν σε καλύτερη ολική επιβίωση, επιβίωση ελεύθερη προόδου της νόσου και συνολική ανταπόκριση. 1B

Οι συνδυασμοί pembrolizumab και axitinib, Lenvatinib και pembrolizumab και nivolumab και cabozantinib, nivolumab και ipilimumab θα πρέπει να χορηγούνται σε κέντρα με εμπειρία στο συνδυασμό ανοσοθεραπειών καθώς και με την απαραίτητη υποστηρικτική αγωγή στα πλαίσια μίας πολυπαραγοντικής ομάδας. 4.

Αλληλοδιαδοχή της συστηματικής θεραπείας

Το nivolumab οδηγεί σε μεγαλύτερη ολική επιβίωση σε σχέση με το everolimus όταν η νόσος έχει πρόοδο μετά από μια ή δύο θεραπείες στοχευμένες στον VEGF. 1B

Οι axitinib, cabozantinib και Lenvatinib μπορούν να συνεχιστούν ως θεραπεία εάν οι συνδυασμοί axitinib και pembrolizumab, cabozantinib και nivolumab και Lenvatinib και pembrolizumab πρέπει να διακοπούν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Η χορήγηση εκ νέου ανοσοθεραπείας πρέπει να γίνεται με τη βοήθεια ειδικών. 4.

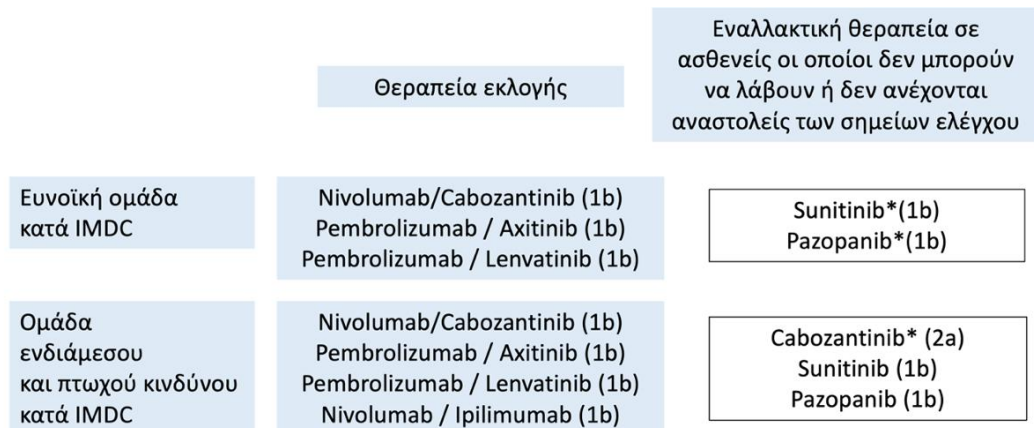
Οι ασθενείς που δεν λαμβάνουν και τις τέσσερις δόσεις ipilimumab λόγω τοξικότητας θα πρέπει να συνεχίσουν να λαμβάνουν nivolumab, όπου αυτό είναι ασφαλές και εφικτό. Η εκ νέου θεραπεία συνδυασμού απαιτεί υποστήριξη από ειδικούς. 4.

Η θεραπεία μετά την πρόοδο της νόσου είναι απαραίτητη αλλά θα πρέπει να συνδυάζεται με την βοήθεια μιας ομάδας πολλών ειδικοτήτων. 1B.

Ο συνδυασμός nivolumab και ipilimumab σχετίζεται με 46% συχνότητα ανάπτυξης τοξικότητας 3-4^{ου} βαθμού και με 1,5% συχνότητα εμφάνισης θανάτων που σχετίζονται με την θεραπεία. Η συνδυασμένη ανοσοθεραπεία με βάση τους αναστολείς της τυροσινικής κινάσης σχετίζονται με εμφάνιση τοξικότητας 3-5^{ου} βαθμού στο 61-72% των περιπτώσεων και με 1% συχνότητα εμφάνισης θανάτου που σχετίζεται με την θεραπεία. 1B.

Σύσταση	Βαθμός σύστασης
Ασθενείς που δεν έχουν λάβει καμία προηγούμενη θεραπεία.	
Προσφέρετε θεραπεία με συνδυασμούς PD1 σε κέντρα με εμπειρία.	Ασθενής
Προσφέρετε θεραπεία είτε με nivolumab και ipilimumab είτε με pembrolizumab και axitinib είτε με lenvatinib και pembrolizumab είτε με nivolumab και cabozantinib σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει κάποια θεραπεία και είναι ενδιάμεσης ή χαμηλής πρόγνωσης με βάση τα κριτήρια IMDC.	Ισχυρή
Προσφέρετε θεραπεία είτε με pembrolizumab και axitinib, είτε με lenvatinib και pembrolizumab είτε με nivolumab και cabozantinib σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει κάποια θεραπεία και είναι καλής πρόγνωσης με βάση τα κριτήρια IMDC.	Ασθενής
Προσφέρετε θεραπεία με sunitinib ή razoranib σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει κάποια θεραπεία και είναι καλής πρόγνωσης με βάση τα κριτήρια IMDC.	Ασθενής
Προσφέρετε sunitinib ή razoranib σε ασθενείς με cc-mRCC οι οποίοι είναι οποιασδήποτε πρόγνωσης με βάση τα κριτήρια IMDC, και οι οποίοι δεν μπορούν να λάβουν ή να ανεχτούν ανοσοθεραπεία με αναστολείς των σημείων ελέγχου.	Ισχυρή
Προσφέρετε cabozantinib σε ασθενείς με cc-mRCC οι οποίοι είναι ενδιάμεσης ή πτωχής πρόγνωσης με βάση τα κριτήρια IMDC, και οι οποίοι δεν μπορούν να λάβουν ή να ανεχτούν ανοσοθεραπεία με αναστολείς των σημείων ελέγχου	Ισχυρή

Οι ασθενείς οποίοι δεν μπορούν να λάβουν τις τέσσερις πλήρεις δόσεις του ipilimumab εξαιτίας της τοξικότητας θα πρέπει να συνεχίσουν με μονοθεραπεία με nivolumab. Εκ νέου πρόκληση με συνδυαστική θεραπεία απαιτεί υποστήριξη από ειδικούς.	Ασθενής
Αλληλοδιαδοχή της συστηματικής θεραπείας	
Προσφέρετε αλληλοδιαδοχή της συστηματικής θεραπείας.	Ισχυρή
Προσφέρετε VEGF-αναστολείς της τυροσινικής κινάσης ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς ανθεκτικούς στη θεραπεία είτε με nivolumab και ipilimumab είτε με axitinib και pembrolizumab είτε με cabozantinib και nivolumab είτε με lenvatinib και pembrolizumab	Ασθενής
Συνιστάται η αλληλοδιαδοχή του παράγοντα που δεν χρησιμοποιήθηκε ως θεραπεία δεύτερης γραμμής (nivolumab ή cabozantinib) ως θεραπεία τρίτης γραμμής.	Ασθενής
Προσφέρετε θεραπεία με nivolumab ή cabozantinib σε εκείνους τους ασθενείς που έλαβαν ως θεραπεία πρώτης γραμμής μόνο στοχευμένη θεραπεία στον VEGF.	Ισχυρή
Η θεραπεία μετά την πρόοδο της νόσου είναι απαραίτητη αλλά θα πρέπει να συνδυάζεται με την βοήθεια μιας ομάδας πολλών ειδικοτήτων.	Ασθενής
Μην ξεκινάτε εκ νέου την ανοσοθεραπεία, σε ασθενείς που την διέκοψαν λόγω παρενεργειών, χωρίς την βοήθεια ειδικής υποστηρικτικής ομάδας.	Ισχυρή



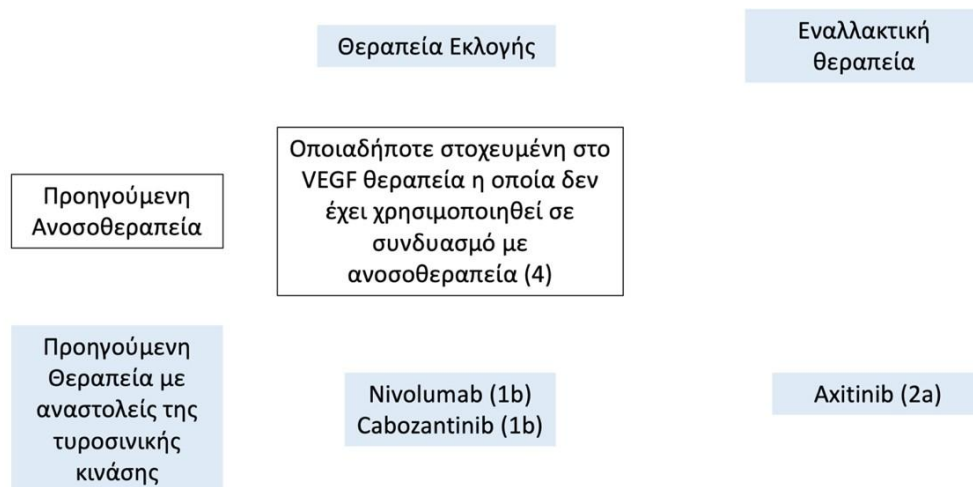
Σχήμα 1: Επικαιροποιημένες συστάσεις των κατευθυντήριων γραμμών της EAU για τη θεραπεία πρώτης γραμμής του cc-mRCC

IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium

*razopanib για τους ασθενείς ενδιάμεσης ομάδας κινδύνου

1b Βασίζεται σε μια RCC φάσης III

2a Βασίζεται σε μια καλά σχεδιασμένη μελέτη χωρίς τυχαιοποίηση ή σε μια ανάλυση υποομάδας από μια RCC.



VEGF= vascular endothelial growth factor

1b Βασίζεται σε μια RCC φάσης III

2a Βασίζεται σε μια καλά σχεδιασμένη μελέτη χωρίς τυχαιοποίηση ή σε μια ανάλυση υποομάδας από μια RCC.

4 Γνώμη των ειδικών

Εικόνα 2: Κλινικές οδηγίες της EAU για την απώτερη θεραπεία του cc-mRCC

Θεραπεία των νεφρικών όγκων με σαρκωματώδη χαρακτηριστικά.

Η συνδυασμένη ανοσοθεραπεία με βάση τους αναστολείς των σημείων ελέγχου βρέθηκε να είναι ανώτερη της sunitinib όσον αφορά την επιβίωση ελεύθερης προόδου της νόσου και την ολική επιβίωση, σε μία υποανάλυση μιας μελέτης που περιέλαβε ασθενείς με διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα και σαρκωματώδη διαφοροποίηση.

Σύσταση	Βαθμός σύστασης
Προσφέρετε συνδυασμένη ανοσοθεραπεία με βάση τους αναστολείς των σημείων ελέγχου για προχωρημένους cc-mRCC με σαρκωματώδη χαρακτηριστικά.	Ασθενής

Θεραπεία για μη cc-mRCC

Στους μη cc-mRCC οι αναστολείς m-TOR και στοχευμένες στο VEGF θεραπείες έχουν περιορισμένη δραστηριότητα. Υπάρχει μια μη σημαντική υπεροχή της sunitinib έναντι του everolimus, όσο αναφορά τα ογκολογικά αποτελέσματα.

Σύσταση	Βαθμός σύστασης
Προσφέρετε sunitinib σε ασθενείς με μη cc-mRCC (και μη θηλώδες RCC).	Ασθενής

Θεραπεία για θηλώδη mRCC

Σύνοψη των αποτελεσμάτων.

Η cabozantinib βελτίωσε την επιβίωση ελεύθερη προόδου έναντι της sunitinib σε ασθενείς με προχωρημένο pRCC χωρίς την πραγματοποίηση πρόσθετης ανάλυσης μοριακών δεικτών. 2A.

Η savolitinib βελτίωσε την ελεύθερη προόδου επιβίωση έναντι της sunitinib σε ασθενείς με σχετιζόμενο με MET προχωρημένο pRCC. 2A.

Το pembrolizumab βελτίωσε την μακροπρόθεσμη ολική επιβίωση της υποομάδας pRCC σε μια μονού σκέλους μελέτη. 2A.

Σύσταση	Βαθμός σύστασης
Χορηγήστε cabozantinib σε ασθενείς με θηλώδες νεφρικό καρκίνωμα (pRCC) με βάση μία θετική τυχαιοποιημένη μελέτη.	Ασθενής
Χορηγήστε είτε μόνο pembrolizumab είτε lenvatinib και pembrolizumab είτε nivolumab και cabozantinib σε ασθενείς με pRCC με βάση μικρές μελέτες μονού σκέλους.	Ασθενής

Θεραπεία σπάνιων όγκων

Μυελοκυτταρικός καρκίνος του νεφρού.

Ο καρκίνος του νεφρού που ξεκινά από την μυελώδη μοίρα του, είναι από τους πιο επιθετικούς νεφρικούς καρκίνους και το 67% των ασθενών που προσβάλλονται από αυτό, εμφανίζεται με μεταστατική νόσο. Εξαιτίας της έντονης διηθητικότητας του όγκου και του ότι το καρκίνωμα προέρχεται από την μυελώδη μοίρα του νεφρού, η ριζική νεφρεκτομή θεωρείται καλύτερη θεραπεία από ότι η μερική νεφρεκτομή ακόμη και σε πρώιμα στάδια της νόσου. Το καρκίνωμα του νεφρού το οποίο προέρχεται από την μυελώδη μοίρα είναι ανθεκτικό στις μονοθεραπείες με αναστολείς της τυροσινικής κινάσης και με αναστολείς mTOR. Η βασική συστηματική θεραπεία για τα καρκινώματα αυτά είναι ο συνδυασμός κυτταροτοξικών ουσιών που παράγουν μερική ή πλήρη ανταπόκριση σε περίπου 29% των ασθενών. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται σε κλινικές μελέτες, ιδιαίτερα όταν η πρώτη γραμμής κυτταροτοξική χημειοθεραπεία αποτύχει.

Κληρονομικοί όγκοι – Καρκίνωμα RCC σχετιζόμενο Von-Hippel-Lindau

Οι ασθενείς με νόσο Von-Hippel-Lindau συχνά αναπτύσσουν νεφροκυτταρικά καρκινώματα και όγκους σε άλλες εντοπίσεις και υποβάλλονται σε αρκετές χειρουργικές παρεμβάσεις κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Στους ασθενείς οι οποίοι δεν απαιτούν άμεση θεραπεία, η χορήγηση ενός αναστολέα του παράγοντα που προκαλεί ισχαιμία 2A έχει δείξει ικανοποιητικά αποτελέσματα και έχει πάρει έγκριση από το FDA.

Υποτροπιάζων RCC

Υποτροπές του καρκίνου του νεφρού μπορεί να έχουν την μορφή της τοπικής υποτροπής σε έναν νεφρό ο οποίος ήδη έχει υποστεί μερική νεφρεκτομή ή θεραπεία εξάχνωσης. Μετά από αυτές τις επεμβάσεις μπορεί όμως να εμφανιστούν και υποτροπές στην κοίτη του νεφρού ή επιχώριες υποτροπές όπως για παράδειγμα θρόμβοι στις φλέβες ή ακόμα και μεταστάσεις στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες. Μεμονωμένη τοπική υποτροπή στην αληθή νεφρική κοίτη μετά από ριζική νεφρεκτομή είναι σπάνια.

Οι ασθενείς μπορεί να επωφεληθούν από μία πλήρη χειρουργική εκτομή της τοπικά υποτροπιάζουσας νόσου. Σε ασθενείς όπου δεν είναι εφικτή η πλήρης χειρουργική εκτομή κυρίως λόγω της προχωρημένης ανάπτυξης του όγκου και του πόνου, παρηγορητικές θεραπείες περιλαμβάνουν την ακτινοθεραπεία καθώς επίσης και την συστηματική θεραπεία.

Σύσταση	Βαθμός σύστασης
Προσφέρετε τοπική θεραπεία επί τοπικών υποτροπών όταν τεχνικά είναι εφικτή και αφού υπολογίσετε τους προγνωστικούς παράγοντες, τις συννοσηρότητες, και το προσδόκιμο επιβίωσης του ασθενούς.	Ασθενής

Παρακολούθηση μετά από το χειρουργείο για καρκίνωμα του νεφρού.

Ο στόχος της παρακολούθησης είναι να καταδείξει είτε τοπική υποτροπή είτε την εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων ενώ ο ασθενής είναι ακόμα δυνατό να αντιμετωπιστεί και να θεραπευτεί χειρουργικά. Η παρακολούθηση μετά από τη θεραπεία για καρκίνο του νεφρού επιτρέπει στον ουρολόγο να καθορίσει την ύπαρξη μετεγχειρητικών επιπλοκών, την νεφρική λειτουργία, την τοπική υποτροπή, την υποτροπή στον άλλο νεφρό, και την ανάπτυξη μεταστάσεων.

Με την διαθεσιμότητα νέων αποτελεσματικών θεραπειών, μπορεί να απαιτείται πιο στενή παρακολούθηση, ιδιαίτερα μετά το υψηλό ποσοστό υποτροπών που εμφανίζεται με την κρυοθεραπεία και τα ραδιοκύματα, όταν αυτά εφαρμόζονται σε όγκους του νεφρού. Έως σήμερα δεν υπάρχει ένας τρόπος καλύτερης εκλογής για την παρακολούθηση των ασθενών με καρκίνωμα του νεφρού ή για την άριστη διάρκεια μίας τέτοιας παρακολούθησης. Παρατίθεται ένα παράδειγμα του τρόπου παρακολούθησης ασθενών μετά από θεραπεία για καρκίνωμα του νεφρού με βάση όχι μόνο το προφίλ κινδύνου των ασθενών αλλά και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν μεταστατική νόσο η παρακολούθηση θα πρέπει να εξατομικεύεται.

Σε νεότερους ασθενείς που ανησυχούν για την έκθεση σε ακτινοβολία λόγω συχνών αξονικών τομογραφιών, η μαγνητική τομογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική λύση για την παρακολούθηση.

Ογκολογική παρακολούθηση μετά από την ημερομηνία του χειρουργείου

Ομάδα Κινδύνου για υποτροπή*	3 μήνες	6 μήνες	12 μήνες	18 μήνες	24 μήνες	30 μήνες	36 μήνες	>3 χρόνια	>5 χρόνια
	Χαμηλού κινδύνου	-	CT	-	CT	-	CT	CT	CT κάθε 2 χρόνια
Ενδιάμεσου κινδύνου	-	CT	CT	-	CT	-	-	CT κάθε 1 χρόνο	CT κάθε 2 χρόνια
Υψηλού κινδύνου	CT	CT	CT	CT	CT	-	-	CT κάθε 1 χρόνο	CT κάθε 2 χρόνια

*Leibovich score 0-2/3-5/>=6. Για non-ccRCC: pT1NX-0, grade 1-2 / pT1b, grade 3-4 / vs high risk: pT2-4, grade 1-4, ή οποιοδήποτε pT, N1, grade 1-4

CT= αξονική τομογραφία θώρακα και κοιλίας, εναλλακτικά μαγνητική τομογραφία για την κοιλιά, Υπερηχογράφημα κοιλίας, νεφρών και νεφρικής κοίτης.

Πίνακας 1: Προτεινόμενα σχήματα παρακολούθησης μετά από την θεραπεία του RCC, λαμβάνοντας υπόψη την ομάδα κινδύνου του ασθενή και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας (Γνώμη ειδικών, Επίπεδο 4)

Σύνοψη των αποτελεσμάτων της παρακολούθησης ασθενών μετά από ριζική νεφρεκτομή, μερική νεφρεκτομή ή θεραπείες εξάχνωσης για καρκίνο του νεφρού.

- Ο λειτουργικός έλεγχος μετά από την θεραπεία ίασης για καρκίνο του νεφρού είναι χρήσιμος για να προλάβει δυσλειτουργίες του νεφρού και του καρδιαγγειακού συστήματος. 4.
- Η ογκολογική παρακολούθηση μπορεί να καταδείξει τοπικές υποτροπές και την ανάπτυξη συστηματικής νόσου ενώ ασθενής μπορεί να είναι ακόμα θεραπεύσιμος χειρουργικά. 4.
- Μετά από την χειρουργική διατήρησης του νεφρού, υπάρχει μια αυξημένη πιθανότητα και κίνδυνος υποτροπής για όγκους μεγάλους σε μέγεθος, μεγαλύτερους των 7 εκατοστών, ή όταν υπάρχει θετικό εγχειρητικό όριο. 3.
- Ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε παρακολούθηση έχουν μια καλύτερη ολική επιβίωση από ότι οι ασθενείς οι οποίοι δεν υποβάλλονται σε παρακολούθηση. 3.
- Τα προγνωστικά μοντέλα προσφέρουν κατηγοριοποίηση του κινδύνου για υποτροπή επί νεφρικού καρκίνου με βάση το σύστημα σταδιοποίησης TNM και τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του όγκου. 3.
- Σε μοντέλα ανταγωνιστικού κινδύνου, ο κίνδυνος θανάτου μη σχετιζόμενος με RCC υπερβαίνει αυτόν της υποτροπής RCC ή του σχετιζόμενου θανάτου σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου. 3.

- Ο υπολογισμός του προσδόκιμου επιβίωσης είναι εφικτός και χρήσιμος για την συμβουλευτική των ασθενών επί της διάρκειας της παρακολούθησης τους. 4.

Σύσταση για την παρακολούθηση ασθενών μετά από ριζική νεφρεκτομή, μερική νεφρεκτομή ή θεραπείες εξάχνωσης για καρκίνο του νεφρού.	Βαθμός σύστασης
Η παρακολούθηση των ασθενών μετά από τη θεραπεία για εντοπισμένο καρκίνο του νεφρού θα πρέπει να βασίζεται στον κίνδυνο για την ανάπτυξη υποτροπής.	Ισχυρή
Βασίστε την κατηγοριοποίηση της υποτροπής σε τεκμηριωμένα μοντέλα, ειδικά για τους διάφορους υπότυπους του καρκίνου, όπως για παράδειγμα το σκορ του Leibovich για το διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα ή το σύστημα σταδιοποίησης του Πανεπιστημίου της California στο Los Άντζελες για τους μη διαυγοκυτταρικούς καρκίνους του νεφρού.	Ασθενής
Η παρακολούθηση των ασθενών μετά από χειρουργική διατήρησης του νεφρού για όγκους μεγαλύτερους των επτά εκατοστών ή σε ασθενείς με θετικά εγχειρητικά όρια θα πρέπει να είναι εντατική.	Ασθενής
Θεωρήστε ότι ίσως πρέπει να περικόψετε την παρακολούθηση όταν ο κίνδυνος θανάτου από άλλες αιτίες είναι διπλάσιος από τον κίνδυνο υποτροπής του νεφρικού καρκίνου.	Ασθενής