

PRVO IZDANJE NA SRPSKOM JEZIKU

ESMO
vodič za dijagnostiku, liječenje i praćenje
malignih tumora

BUBREG

UDRUŽENJE ONKOLOGA REPUBLIKE SRPSKE

Glavni urednik

Saša Jungić

Banjaluka, april 2016.

Izdavač

UDRUŽENJE ONKOLOGA REPUBLIKE SRPSKE

Za izdavača

Gordana Kecman Malčić

Glavni i odgovorni urednik

Saša Jungić

Uređivački odbor

Berendika Jelena
Gajanin Radoslav
Gojković Zdenka
Marić Slavica
Miličević Snježana

Salapura Aleksandra
Štrbac Marina
Tubić Biljana
Vještica Milka
Žigić Milan

Lektor

Zvezdana Knežević

Tehnička obrada i priprema za štampu

Slobodan Ratković

Štamparija

“Grafix”, Banjaluka

Knjiga izdata uz podršku:

Bayer d.o.o. Sarajevo, Novartis BA d.o.o., ROCHE d.o.o.-ROCHE Ltd.

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна и универзитетска библиотека
Републике Српске, Бања Лука

616.61-006(035)

БУБРЕГ

Bubreg : ESMO vodič za dijagnostiku, liječenje i praćenje malignih tumora / [glavni i odgovorni urednik Saša Jungić ; uređivački odbor Aleksandra Salapura ... [et al.]]. - 1. izd. - Banja Luka : Udruženje onkologa Republike Srpske, 2016 ([s. l.] : Grafix). - 29 str. : ilustr. ; 26cm

Prevod djela: ESMO Clinical Practice Guidelines: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. - Bibliografija: str. 27-29.

ISBN 978-99955-784-3-5

COBISS.RS-ID 5783064

GLAVNI UREDNIK

SAŠA JUNGIC,

dr med, primarius, mr sc, specijalista interne medicine, supspecijalista medicinski onkolog; Klinika za onkologiju Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske; viši asistent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjaluci;

UREĐIVAČKI ODBOR

BERENDIKA JELENA,

dr med, Klinika za onkologiju Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske;

GAJANIN RADOSLAV,

dr med, dr sc, specijalista patolog, supspecijalista citolog; Zavod za patologiju Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske; profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjaluci;

GOJKOVIĆ ZDENKA

dr med, dr sc, specijalista interne medicine, supspecijalista medicinski onkolog; Klinika za onkologiju Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske; profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjaluci.

MARIĆ SLAVICA,

dr med, mr sc, specijalista radijacioni onkolog; IMC Centar za radioterapiju Banjaluka;

MILIĆEVIĆ SNJEŽANA,

dr med, dr sc, specijalista urolog, Klinika za urologiju Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske; profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjaluci;

SALAPURA ALEKSANDRA,

dr med, dr sc, specijalista patološke anatomije; supspecijalista citolog; Klinika za patologiju Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske; docent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjaluci;

ŠTRBAC MARINA,

dr med, Klinika za onkologiju Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske;

TUBIĆ BILJANA,

dipl. ph, mr sc, specijalista ispitivanja i kontrole lijekova; Agencija za lijekove i medicinska sredstva BiH; viši asistent na Medicinskom fakultetu (studijski program: Farmacija) Univerziteta u Banjaluci;

VJEŠTICA MILKA,

dr med, specijalista interne medicine; Klinika za onkologiju Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske;

ŽIGIĆ MILAN,

dr med, dr sc, specijalista urolog, Klinika za urologiju Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske; docent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjaluci;

Latest enhanced and revised set of guidelines

ESMO Clinical Practice Guidelines:

**Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice
Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up**

EDITORIAL AND PRODUCTION STAFF

Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii49–iii56, 2014

doi:10.1093/annonc/mdu259

Authors: B. Escudier, C. Porta, M. Schmidinger, F. Algaba, J. J. Patard, V.

Khoo, T. Eisen & A. Horwich on behalf of the ESMO Guidelines Working

Group

Predgovor prvom izdanju

U saradnji „Evropskog udruženja medicinskih onkologa“(ESMO) i „Udruženja onkologa Republike Srpske“ nastala je ova knjiga sa ciljem i željom da postane nacionalni vodič za dijagnostiku, liječenje i praćenje malignih tumora bubrega. Ona predstavlja prvo izdanje ovog vodiča na srpskom jeziku.

Pisana je da bude od praktične pomoći prilikom donošenja odluka svim kolegama različitih specijalnosti koji se u svakodnevnom radu susreću sa oboljelima od tumora bubrega.

Knjiga daje posljednje objavljene naučne informacije i saznanja o ispravnim ili optimalnim dijagnostičko-terapijskim postupcima sa navedenim nivoom dokaza i stepenom preporuka.

Zahvaljujem uređivačkom odboru i saradnicima, koji su svojim trudom i znanjem omogućili izradu ovog vodiča.

Saša Jungić

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Saša Jungić', with a long horizontal stroke extending to the left.

SADRŽAJ

1	INCIDENCA I EPIDEMIOLOGIJA.....	8
2	DIJAGNOZA I PATOLOGIJA/MOLEKULARNA BIOLOGIJA.....	8
3	PATOLOŠKA PROCJENA.....	10
4	NOVI SISTEM GRADIRANJA (ISUP).....	12
4.1	Stadijum bolesti i procjena rizika	13
4.2	Procjena rizika.....	14
5	TRETMAN LOKALNE/LOKOREGIONALNE BOLESTI.....	16
5.1	Lokalno uznapredovali RCC (T3 i T4)	17
6	TRETMAN METASTATSKE BOLESTI.....	18
6.1	Uloga hirurgije	18
6.2	Sistemska liječenje	18
6.3	Druga linija liječenja	20
6.4	Treća linija liječenja	22
6.5	Uloga radioterapije i bisfosfonata	24
7	PROCJENA ODGOVORA I PRAĆENJE.....	26
8	REFERENCE.....	28

1 INCIDENCA I EPIDEMIOLOGIJA

Karcinom bubrega (RCC) čini 2%-3% svih maligniteta kod odraslih. Sedmi je karcinom po učestalosti kod muškaraca i deveti kod žena [1].

Širom svijeta godišnje se registruje ~ 209000 novih slučajeva i 102000 ljudi godišnje umre od ove bolesti. Incidenca svih stadijuma RCC-a se povećala u posljednjih nekoliko godina, a to je doprinijelo stalnom povećanju stope mortaliteta u populaciji. Aktivno i pasivno pušenje cigareta, kao i povećan krvni pritisak, dokazani su faktori rizika za nastanak ove bolesti. Ne postoje podaci o povezanosti ove bolesti sa upotrebom antihipertenziva kao što su diuretici. Čini se da se karcinom bubrega češće javlja: kod pretilih pacijenata, u posljednjem stadijumu bubrežne insuficijencije, u stečenoj cističnoj bubrežnoj bolesti, kao i tuberoznoj sklerozi.

U prosjeku 2%-3% od svih karcinoma bubrega su nasljedni i opisano je nekoliko sindroma koji se nasljeđuju autozomalno dominantno, svaki sa određenom genetskom osnovom i fenotipom, a najčešći od njih je Von Hippel Lindau-sindrom. Posljednjih godina otkriveni su mnogi novi geni povezani sa RCC-om (PBRM1, SETD2, BAP1). Njihova uloga u patogenezi, ali i uloga tih gena kao prognostičkih biomarkera, još uvijek se istražuje.

2 DIJAGNOZA I PATOLOGIJA/MOLEKULARNA BIOLOGIJA

Udio malih tumora, kao i tumora koji se otkriju slučajno, značajno se povećao zahvaljujući široj upotrebi ultrazvuka, CT-a i magnetne rezonance (MRI). Danas se više od 50% RCC-a otkrije slučajno. Međutim, neki pacijenti sa RCC-om imaju kliničke simptome bolesti kao što su: bol u slabinama, makrohematurija i palpabilna masa u abdomenu (klasična trijada); bol u kostima i promjene u plućima (znaci proširene bolesti), ili paranoplastične sindrome (hiperkalcemija, neobjašnjena groznica i temperatura, eritrocitoza ili loše opšte stanje).

Klinički pregled usmjerava dalje dijagnostičke postupke, posebno kada postoje pomenuti simptomi i znakovi bolesti.

Kod sumnje na RCC treba uraditi sljedeće laboratorijske analize: kreatinin u serumu, hemoglobin, leukociti i trombociti, laktat dehidrogenaza i jonizovani Ca, uz dodatak ostalih analiza koje se rade na osnovu postojanja određenih simptoma [IV, B]. Preporučuje se da se uradi i C-reaktivni protein (CRP), kao i sedimentacija eritrocita. Neki od ovih testova su prognostički faktori za preživljavanje i koriste se za procjenu rizika (vidjeti kasnije).

Sumnja na postojanje RCC-a najčešće se postavlja na osnovu slikovnih metoda (ultrazvuk, nakon kojeg se radi CT, koji omogućava procjenu lokalnog širenja bolesti, zahvatanja limfnih čvorova i postojanja drugih metastaza). Magnetna rezonanca može dati dodatne informacije o lokalnom širenju bolesti, kao i postojanju tumorskih trombova u venama. Magnetna rezonanca, takođe, može biti od pomoći u slučajevima gdje nije moguća primjena intravenskog kontrasta.

Za tačno određivanje stadijuma bolesti neophodan je CT ili MRI abdomena i grudnog koša [III,A]. CT grudnog koša je najsenzitivnija metoda za procjenu bolesti u grudnom košu [III,A]. Ukoliko ne postoje klinički simptomi i znakovi, snimanje kostiju ili CT (ili MRI) glave se ne preporučuju u rutinskoj kliničkoj praksi [III,A]. Pozitronska emisija tomografija (PET) nije standardna pretraga u postavljanju dijagnoze i određivanju stadijuma bolesti [I,B].

Kor biopsija tumora omogućava patohistološku potvrdu maligne bolesti sa visokom specifičnošću i senzitivnošću. Dijagnostička biopsija se posebno zahtijeva prije primjene ablativne terapije [III,B]. Potrebna je i kod pacijenata koji imaju metastatsku bolest prije započinjanja sistemskog liječenja [III,B]. Konačna patohistološka dijagnoza, klasifikacija, određivanje gradusa i procjena prognostičkih faktora se zasnivaju na uzorku dobijenom nefrektomijom, kada je uzorak dostupan.

3 PATOLOŠKA PROCJENA

U svrhu boljeg razumijevanja povezanosti između hromozomskih alteracija, histoloških podtipova bolesti i abnormalnosti molekularnog puta, otkrivene su nove morfološke varijante RCC-a.

Da bi se ove nove morfološke varijante RCC-a klasifikovale, International Society of Urological Patology (ISUP) organizovao je konsenzus-konferenciju 2012. godine, na kojoj je predložena Vankuverska klasifikacija [2] Tabela 1.

Značajniji zaključci konsenzus-konferencije su:

Prerada postojeće WHO-klasifikacije iz 2004. godine:

- Svjetloćelijski RCC je najčešći podtip sporadičnog RCC-a kod odraslih (70%-80%) [3], sa gubitkom 3p i klasičnim svjetlim izgledom ćelija zbog postojanja glikogena i lipida u njihovoj citoplazmi.
- Multilokularni cistični RCC je sačinjen u potpunosti od mnogobrojnih cisti koje su oivičene svjetlim ćelijama, bez područja solidnog tumora, i smatra se neoplazmom niskog malignog potencijala.
- Papilarni RCC (7%-15%) pokazuje distribuciju malignih ćelija oko papila u 50%-70% tumora, kao i trizomiju 7, 12, 16, 17, 20 gubitak Y hromozoma, ali ne i 3p gubitak [4]. U 73% slučajeva ćelije imaju oskudnu citoplazmu i klasifikovane su kao tip I. U 42% slučajeva ćelije imaju eozinofilnu citoplazmu i klasifikovane su kao tip II. Neki patolozi preferiraju potklasifikaciju papilarnih tumora prema veličini nukleolusa [5].
- Hromofobni RCC (5%-10%) je sačinjen od tipičnih poligonalnih ćelija sa jasno ograničenom citoplazmatskom membranom i retikularnom citoplazmom. Kod ovog tumora postoji gubitak hromozoma 1, 2, 6, 10, 13, 17 i 21.
- Hibridni onkocitom/hromofobni RCC može se javiti u sastavu Birt-Hogg-Dube sindroma kao i sporadični karcinom
- Karcinom sabirnih kanalića (Bellini-tumor) čini 1% svih RCC i potiče od medularnog distalnog nefrona ili Bellini-duktusa. Tipična morfologija ćelija je visok nuklearni gradus, eozinofilna citoplazma sa predominantno tubularnim uređenjem. Dezmozoplazija bez drugih RCC podtipova ili karcinom urotelijalnih ćelija je obavezan.

- Medularni RCC pokazuje gubitak INI1 i gena koji su uključeni u put (HIF)1 α (faktor koji dovodi do hipoksije).
- MiT porodična translokacija RCC uključuje translokaciju Xp11.2 sa TEF3 fuzijom gena i t(6;11)(p21;q12) translokaciju sa TFEB fuzijom gena. [6]
- Mucinozni tubularni karcinom vretenastih ćelija je indolentni tumor niskog gradusa koji jako rijetko daje metastaze u limfne čvorove.

Predložene nove epitelne neoplazme

- Tubulocistični RCC je indolentni tumor sastavljen od tubula i cisti koje su ograničene kuboidnim ćelijama sa mnoštvom eozinofilne citoplazme i velikim jedrom i prominentnim jedarcem.
- Stečena cistična bolest povezana sa karcinomom bubrega se često dijagnostikuje u ranoj fazi i karakteriše se eozinofilnim ćelijama sa kribriformnom arhitekturom i oksalatnim kristalima unutar tumora.
- Svijetloćelijski (tubulo) papilarni RCC ne pokazuje gubitak 3p i nije povezan sa svijetloćelijskim RCC-om. Postoje papilarni način rasta, ekspresija CK7 i CAIX i nedostatak ekspresije AMACR. Objavljeni podaci idu u prilog indolentnom načinu rasta.
- Karcinom bubrega povezan sa nasljednom leiomiomatozom predstavlja morfološku kombinaciju papilarnog karcinoma bubrega –tip II i /ili karcinoma sabirnih kanalića bubrega i ima neobičan pseudovirusni nukleolus. O ovom entitetu se još uvijek raspravlja.

Ostali entiteti koji još uvijek nisu formalno prihvaćeni su nalik štitnoj žlijezdi folikularni RCC, RCC povezan sa sukcinat dehidrogenaza B-mutacijom i ALK translokacijski RCC. Naravno, neki oblici RCC-a još uvijek ostaju neklasifikovani. Svaki od najčešćih morfoloških genetskih podtipova je u korelaciji sa određenim molekularnim putem.

Primjeri su:

- (HIF)1 α put (svijetloćelijski, papilarni tip II, kroz FH-gene);
- mTOR-signalni put (svijetloćelijski i papilarni tip II);
- c Met-RAF-MEK-ERK put (papilarni tip I i translokacijski RCC).

Tabela 1. Vankuverska RCC-klasifikacija

Svijetloćelijski RCC
Multilokularna svijetloćelijska neoplazma bubrega niskog malignog potencijala
Papilarni RCC
Hromofobni RCC
Hibridni onkocistični hromofobni tumor
Karcinom Belinijevih sabirnih kanalića
Medularni karcinom bubrega
MiT porodična translokacija RCC
Xp11 ttranslokacija RCC
T(6;11) RCC
Karcinom povezan sa neuroblastomom
Mucinozni tubularni karcinom vretenastih ćelija
Tubulocistični karcinom bubrega
Stečena cistična bolest povezana sa karcinomom bubrega
Svijetloćelijski papilarni (tubulopapilarni) RCC
Nasljedna leiomiomatoza povezana sa karcinomom bubrega
RCC, neklasifikovani

4 NOVI SISTEM GRADIRANJA (ISUP)

Na ISUP 2012. konsenzus-konferenciji predložen je novi sistem gradiranja, koji je zasnovan na veličini nukleolusa [7] (modifikacija starog sistema gradiranja). Ova modifikacija je u dobroj korelaciji sa prognozom i pokazuje dobru reproducibilnost među patolozima.

Preporuke su:

- Sistem gradiranja zasnovan na veličini nukleolusa treba se koristiti samo u svijetloćelijskom i papilarnom RCC-u.
- Kod hromofobnog RCC-a neophodno je samo navesti prisustvo sarkomatoidne ili anaplastične komponente.
- Iako su neke od novijih varijanti označavale i nukleolarnu atipiju, ovaj sistem gradiranja se preporučuje samo za procjenu anaplastičnih područja.

4.1 Stadijum bolesti i procjena rizika

Određivanje stadijuma bolesti:

Za određivanje stadijuma bolesti koristi se *Union for International Cancer*

Control TNM klasifikacija (Tabela 2)

Tabela 2. Staging RCC-a [Union for International Cancer Control (UICC) TNM klasifikacija malignih tumora [8]]			
T	Primarni tumor		
Tx	Primarni tumor ne može biti procijenjen		
T0	Nema dokaza o postojanju primarnog tumora		
T1	Tumor ≤ 7cm u najvećem promjeru, ograničen na bubreg		
T1a	Tumor ≤ 4.0 cm		
T1b	Tumor > 4.0 cm ali ≤ 7.0 cm		
T2	Tumor > 7 cm u najvećem promjeru, ograničen na bubreg		
T2a	Tumor > 7 cm ali ≤ 10 cm		
T2b	Tumor > 10 cm, ograničen na bubreg		
T3	Tumor se širi do velikih vena ili perinefritičkog tkiva, ali ne u ipsilateralnu nadbubrežnu žlijezdu i ne izvan Gerotove fascije		
T3a	Tumor se širi u bubrežnu venu ili njene segmentalne grane ili prodire okolno bubrežno i/ili masno tkivo bubrežnog sinusa (peripelvično) ali ne izvan Gerotove fascije		
T3b	Tumor se širi u venu cavu ispod dijafragme		
T3c	Tumor se širi u venu cavu iznad dijafragme ili invadira zid vene cave		
T4	Tumor se širi izvan Gerotove fascije (uključujući kontinuirano širenje u ipsilateralnu nadbubrežnu žlijezdu)		
N	Regionalni limfni čvorovi		
NX	Regionalni limfni čvorovi ne mogu biti procijenjeni		
N0	Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima		
N1	Metastaze u regionalnom limfnom čvoru/čvorovima		
M	Udaljenje metastaze		
cM0	Klinički bez udaljenih metastaza		
cM1	Klinički postoje udaljene metastaze		
pM1	PH potvrda udaljenih metastaza, npr iglenom biopsijom		
Stadij			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
	T3	Bilo koji	M0
III	T1-T3	N1	M0
	T4	Bilo koji	M0
IV	Bilo koji	Bilo koji	M1

4.2 Procjena rizika

Lokalizovana bolest: Za procjenu rizika od progresije u lokalizovanoj bolesti mogu se koristiti dva sistema: SSIGN skor [9] (the stage, size grade and necrosis score) i UISS skor (University of California Los Angeles Integrated Staging System). [10] Ovi sistemi su opisani u tabelama 3. i 4. U SSIGN sistemu faktori rizika se zbrajaju i dobija se rizik-skor. SSIGN skor je u poređenju sa UISS skorom imao tačnije predviđanje kod serije pacijenata kojima je hirurškim putem odstranjen svijetloćelijski RCC. S druge strane, UISS skor nudi prognostička predviđanja i za lokalizovanu i za metastatsku bolest.

Uznepredovala bolest: Prvi prognostički modeli su nastali kada je imunoterapija bila standardna terapija. “Memorial Sloane Kettering Cancer Centre” (MSKCC) ili Motzer-skor je bio standardni sistem. MSKCC skor je validiran i unaprijeđen za korištenje u današnjoj eri ciljanih terapija kao IMDC kriterij (Heng or International Metastatic RCC Database Consortium) [11]. Pacijenti su stratifikovani prema postojanju 6 faktora rizika:

- Karnofsky performans-status (PS) < 80%;
- Hemoglobin < donje granice normale;
- Vrijeme od postavljanja dijagnoze do terapije < 1 godinu;
- Jonizovani Ca iznad gornje granice normale;
- Trombociti iznad gornje granice normale;
- Neutrofili iznad gornje granice normale.

Tabela 2: Broj postojećih faktora rizika se zbraja i rizik se stratifikuje na sljedeći način:

Broj faktora rizika	Rizična grupa	Medijana ukupnog preživljavanja (OS), mjeseci	Ukupno preživljavanje 2 god %
0	Povoljna	43	75
1-2	Srednja	27	53
3-6	Loša	8.8	7

Biomarkeri: Iako se trenutno istražuju mnogi potencijalni biomarkeri, nijedan još uvijek nije odobren za korištenje kao prognostički ili prediktivni faktor za karcinom bubrega. Mnoga ispitivanja su pokazala da prisustvo PBRM1 mutacije predstavlja povoljniju prognozu, a prisustvo BAP1-mutacije lošiju prognozu. Mali broj pacijenata koji su imali i BAP1- i PBRM1 mutaciju su imali najlošiji prosjek preživljavanja [12].

Tabela 3. Stadij, gradus i nekroza (SSIGN) skor za lokalizovani RCC		
Patološka T kategorija primarnog tumora (TNM 2002)	pT1a	0
	pT1b	2
	pT2	3
	pT3a-4	4
Status regionalnih limfnih čvorova (TNM 2002)	pNx ili pN0	0
	pN1 ili pN2	2
Veličina tumora (cm)	<10	0
	≥10	1
Nuklearni gradus	1 ili 2	0
	3	1
	4	3
Histološka nekroza tumora	Ne	0
	Da	1
SKOR	Grupa	petogodišnje preživljvanje bez metastaza (%)
0-2	nizak rizik	97,1%
3-5	srednji rizik	73.8 %
≥ 6	visok rizik	31.2 %

Tabela 4. University of California Los Angeles Staging System (UISS) rizične grupe i petogodišnje preživljavanje vezano za bolest

Grupa pacijenata		Prognostička grupa			
		T stadij	Fuhrman gradus	ECOG status	petogodišnje preživljavanje (%)
Lokalizovana bolest (N0,M0)	nizak rizik	1	1-2	0	91.1
	srednji rizik	1	1-2	1 ili više	80.4
		2	3-4	Bilo koji	
		3	Bilo koji	Bilo koji	
		3	1	Bilo koji	
	Visok rizik	3	2-4	Bilo koji	
		4	2-4	1 ili više	54.7
	4	Bilo koji	Bilo koji		
Metastatska bolest	nizak rizik	N1M0	Bilo koji	Bilo koji	32
		N2M0/M1	1-2	0	
	srednji rizik	N2M0/M1	1-2	1 ili više	19.5
			3	0,1 ili više	
			4	0	
visok	N2M0/M1	4	1 ili više	0	

5 TRETMAN LOKALNE/LOKOREGIONALNE BOLESTI

T1-tumori (<7cm)

Parcijalna nefrektomija se preporučuje kao prioritarna opcija kod organa sa ograničenim tumorom veličine do 7 cm (elektivna indikacija). Kod pacijenata koji imaju oslabljenu bubrežnu funkciju, samo jedan bubreg ili bilateralni tumor parcijalna nefrektomija je takođe standard bez obzira na veličinu tumora (imperativna indikacija). Laparoskopska radikalna nefrektomija se preporučuje ako parcijalna nefrektomija nije tehnički moguća [13].

Radiofrekventna ablacija i krioablacija su opcije liječenja kod pacijenata sa malim kortikalnim tumorima ($\leq 3\text{cm}$), posebno kod pacijenata koji su slabijeg opšteg stanja ili spadaju u rizičnu grupu za operaciju, kao i kod onih pacijenata koji imaju samo jedan bubreg, oslabljenu bubrežnu funkciju, nasljedni tip RCC-a ili multiple bilateralne tumore. Sada su dostupni dugoročni onkološki rezultati i oni pokazuju nisku stopu recidiva bolesti i odlično karcinom-specifično preživljavanje [14].

Aktivno praćenje je opcija kod starijih pacijenata, sa značajnim komorbiditetima, ili kod onih koji imaju kratko očekivano vrijeme preživljavanja i tumor veličine $< 40\text{mm}$ sa podacima o brzom rastu tumora [15].

T2-tumori ($> 7\text{cm}$)

Laparoskopska radikalna nefrektomija je prioritetna opcija zbog manjeg morbiditeta u odnosu na otvorenu hirurgiju, ali ishod liječenja za T1-T2a tumore je jednak i kod laparoskopske i otvorene radikalne nefrektomije.

5.1 Lokalno uznapredovali RCC (T3 i T4)

Otvorena radikalna nefrektomija ostaje standard liječenja, iako se može razmatrati i laparoskopski pristup. Rutinska adrenalektomija ili ekstenzivna disekcija limfnih čvorova se ne preporučuje ako CT abdomena ne pokazuje postojanje invazije nadbubrežnih žlijezda ili limfnih čvorova.

Ne postoji preporučeni adjuvantni tretman, iako su završene barem četiri adjuvantne studije zasnovane na tirozin kinaza inhibitorima (TKI).

Neoadjuvantni pristupi liječenju su još uvijek eksperimentalni, posebno za resektabilne tumore, i ne treba ih rutinski preporučivati izvan kliničkih studija. Mnoge studije su pokazale da je takav pristup liječenju relativno siguran, sa skromnim smanjenjem medijane tumora i bez dokazane koristi u smislu preživljavanja bez bolesti: Tabela 5.

6 TRETMAN METASTATSKE BOLESTI

6.1 Uloga hirurgije

U eri imunoterapije citoreduktivna nefrektomija je bila preporučena kod pacijenata sa dobrim performans-statusom [I,A] [16]. Da li će ova preporuka ostati i danas, u eri ciljane terapije, trenutno se ispituje u dvije prospektivne studije. U rutinskoj praksi citoreduktivna nefrektomija se preporučuje kod pacijenata sa dobrim performans-statusom i velikim primarnim tumorom sa ograničenom metastatskom bolešću, i za pacijente sa simptomatskim primarnim tumorom. Citoreduktivna nefrektomija se ne preporučuje kod pacijenata sa lošim performans-statusom.

Metastazektomija se može uraditi, nakon multidisciplinarnog razmatranja, i to kod odabranih pacijenata koji imaju: jednu metastazu ili „lako dostupne“ metastaze u plućima, solitarne resektabilne intraabdominalne metastaze, dugačak period bez bolesti nakon nefrektomije, ili parcijalni odgovor metastaza na imunoterapiju ili ciljanu terapiju. Skorašnje retrospektivne i nerandomizovane studije pacijenata sa metastatskim RCC-om su pokazale produženje medijane preživljavanja kod pacijenata sa metahronim metastazama u plućima i interval od barem dvije godine [17]. Metastazektomija može dati mogući benefit u preživljavanju u određenim grupama pacijenata kad postoje samo plućne metastaze, kada postoji dug period prije pojave metastaza i kada postoji dobar odgovor na imunoterapiju ili ciljanu terapiju prije resekcije. Nakon metastazektomije ne preporučuje se sistemsko liječenje.

6.2 Sistemsko liječenje

Preporuke se odnose na svijetloćelijski histološki podtip, s obzirom da se većina ključnih studija odnosila upravo na ovaj podtip tumora. Usto, preporuke će se razlikovati u odnosu na to kako su pacijenti stratifikovani prema riziku.

Prva linija liječenja kod pacijenata sa dobrom ili srednjom prognozom. Neki karcinomi bubrega imaju indolentan tok i zbog toga bi trebalo razmotriti period praćenja pacijenta prije samog započinjanja liječenja. To se posebno odnosi na pacijente kod kojih tumor ima ograničen rast i koji imaju malo simptoma.

Ishod liječenja kod pacijenata koji su prešli na aktivni lijek nakon kraćeg perioda primanja placeba, a u okviru placebo-kontrolisane studije faze III, indirektno podupire ovu opciju [II,C].

Tri tretmana su pokazala efikasnost u ključnoj fazi III:

bevacizumab [u kombinaciji sa interferonom alfa (INF- α)], sunitinib i pazopanib [18-20]. Sva tri lijeka su registrovana na osnovu poboljšanja PFS-a, a u odnosu na INF- α ili placebo. Nedavno je u velikoj studiji faze III dokazano da pazopanib nije inferioran u odnosu na sunitinib [21].

Nivo preporuke za sva tri lijeka je [I,A].

Opcije liječenja su: sorfenib [II,B], visokodozni interleukin -2 [III,C] i niskodozni IFN α u kombinaciji sa bevacizumabom. IFN α kao samostalan lijek se više ne smatra standardnom opcijom.

Prva linija liječenja za pacijente sa lošom prognozom. Temsirolimus je trenutno jedini lijek sa nivoom dokaza I kod ove grupe pacijenata [II,A] [22]. Ključna studija pokazala je poboljšanje ukupnog preživljavanja u poređenju sa IFN α ili kombinacijom temsirolimusa i IFN α .

Na osnovu analiza podgrupa iz ključne studije, kao i proširenih programa pristupa, sunitinib je takođe razumna opcija kod ovih pacijenata [II,B]. Sorafenib je, zasnovano na proširenim programima pristupa, druga moguća alternativa, [III,B].

Jasno je da je za neke pacijente sa lošom prognozom simptomatski tretman jedina opcija liječenja.

Tabela 5. Sažetak preporuka za liječenje lokalizovanog i lokalno uznapredovalog RCC	
Preporuka	Nivo preporuke
Parcijalna nefrektomija je preporučena za tretman svih T1 tumora ako su margine negativne i rizik od morbiditeta prihvatljiv	III,C
Laproskopska radikalna nefrektomija je prioritet za tretman RCC-a ograničenog na organ (stadij T1T2N0NxM0) kada parcijalna nefrektomija nije izvodljiva	II,B
Rutinska adrenalektomija i disekcija limfnih čvorova nisu potrebne kod svih radikalnih nefrekomija	III,D
Otvorena radikalna nefektomija sa ciljem dobijanja negativnih margina je i dalje standard za lokalno uznapredovalu bolest	III,C
Ablativni tretmani su opcija kod: pacijenata sa malim kortikalnim tumorima(≤ 3 cm) i preko 70 godina, visokim rizikom za operaciju, jednim bubregom, narušenom bubrežnom funkcijom, nasljednim RCC-om ili multiplim bilateralnim tumorima	III,C
Aktivno praćenje je opcija kod pacijenata ≥ 75 godina, značajnim komorbiditetima, i solidnim bubrežnim tumorima veličine <40 mm	III,C

6.3 *Druga linija liječenja*

Djelotvornost tirozin kinaza-inhibitora nakon primjene citokina je dokazana kod sorafeniba [I,A], pazopaniba [II,A] i nedavno aksitiniba [I,A][20,23,24]. Sunitinib je takođe djelotvoran u drugoj liniji [III,A].

Nakon prve linije liječenja VEGF-ciljanom terapijom:

I aksitinib [I,B] i everolimus [II,A] su pokazali efikasnost [24,25]. Oba lijeka su pokazala značajno poboljšanje PFS-a u odnosu na placebo (everolimus) ili sorafenib (aksitinib), ali ne i poboljšanje ukupnog preživljavanja (OS).

Na osnovu podataka iz skorašnje studije faze III [26], sorafenib se može koristiti kao opcija [II,A].

Krajem 2015. objavljeni su podaci iz dviju kliničkih studija faze III, “METEOR” i “CheckMate 025”, koje su predstavile nove opcije liječenja za pacijente sa metastatskim RCC-om koji su imali progresiju bolesti na VEGFR-ciljanu terapiju.

Studija “METEOR, kabozantinib versus everolimus”

Kabozantinib je oralni tirozin kinaza-inhibitor koji djeluje na VEGFR-receptor, kao i na MET i AXL, a svaki od njih je uključen u patobiologiju metastatskog svijetloćelijskog karcinoma bubrega, ili u razvoj rezistencije na antiangiogene lijekove. U studiji “METEOR”, koja je randomizovana studija faze III, procjenjivana je efikasnost kabozantiniba u poređenju sa everolimusom kod pacijenata sa RCC-om koji su imali progresiju bolesti na VEGFR-ciljanu terapiju. Učestvovalo je 658 pacijenata koji su randomizovani i primali su kabozantinib u dozi od 60 mg dnevno, ili everolimus u dozi od 10 mg dnevno. Primarni cilj istraživanja je bio PFS (vrijeme preživljavanja bez progresije). Sekundarni ciljevi su bili ukupno preživljavanje i objektivna stopa odgovora. Medijana PFS-a je bila 7,4 mjeseci sa kabozantinibom i 3,8 mjeseci sa everolimusom. Stopa progresije ili smrti je bila 42% niža sa kabozantinibom nego sa everolimusom (HR 0,58; 95% [CI] 0,45 do 0,75 $P < 0,001$). Objektivna stopa odgovora je bila 21% sa kabozantinibom i 5% sa everolimusom ($P < 0,001$). Ukupno preživljavanje je bilo duže sa kabozantinibom nego sa everolimusom (HR za smrt, 0,67; 95% CI, 0,51 do 0,89; $P = 0,005$), ali nije prešlo granicu značajnosti za interim analizu. Zaključak ove studije je da je PFS duži sa kabozantinibom nego sa everolimusom kod pacijenata sa RCC-om koji su imali progresiju na VEGFR-ciljanu terapiju. [27]

Studija “CheckMate 025, nivolumab *versus* everolimus”

U “CheckMate”-studiji, randomizovana studija faze 3, upoređivani su nivolumab i everolimus kod pacijenata sa RCC-om koji su ranije liječeni jednim antiangiogenim lijekom ili dvama antiangiogenim lijekovima. Pacijenti, njih 821, su randomizovani u omjeru 1:1, i primali su 3 mg nivolumaba po kg tjelesne težine intravenski svake dvije sedmice ili 10 mg everolimusa oralno jednom dnevno. Primarni cilj ove studije je bio ukupno preživljavanje. Medijana ukupnog preživljavanja je iznosila 25,0 mjeseci (95% CI, 21,8 do neutvrđenog) sa nivolumabom i 19,6 mjeseci sa everolimusom (95% CI, 17,6 do 23,1).

HR za smrt sa nivolumabom u poređenju sa everolimusom je bio 0,73 (98,5% CI, 0,57 do 0,93; P=0,002) čime je dostignut unaprijed određeni kriterijum za superiornost ($P \leq 0,0148$). Medijana PFS-a je bila 4,6 mjeseci (95% CI ,3,7 do 5,4) sa nivolumabom i 4,4 mjeseca (95% CI, 3,7 do 5,5) sa everolimusom (HR 0,88;95% CI, 0,75 do 1,03; P=0,11). Zaključak ove studije je da je ukupno preživljavanje kod ranije liječenih pacijenata sa uznapredovalim RCC-om koji su primali nivolumab bilo duže i ti pacijenti su imali manje neželjenih efekata gradusa 3 i 4 u odnosu na pacijente koji su primali everolimus [28].

6.4 Treća linija liječenja

Nakon druge linije liječenja preporučuje se, ako je moguće, uključivanje pacijenata u kliničke studije.

Kod pacijenata koji su liječeni dvama TKI (ili TKI i bevacizumab) preporučuje se everolimus [II,A].

Kod pacijenata koji su tretirani VEGF-ciljanom terapijom i mTOR-inhibitorom sorafenib [I,B] je pokazao djelotvornost [29]. Opcija su i neki drugi TKI, ali i ponovni pokušaj istim TKI [IV,B].

Medicinski tretman metastatske bolesti, “non clear cell”-tip: Za sada ne postoje prospektivne randomizovane studije (osim analiza podgrupa) za pacijente sa “non clear cell”-karcinomom bubrega. Za ove pacijente preporučuje se uključivanje u posebno dizajnirane kliničke studije. Ipak, u nedostatku ovih studija preporuke mogu biti određene na osnovu rezultata iz proširenog programa pristupa za sunitinib i sorafenib, malih retrospektivnih studija i analize podgrupa iz studije za registrovanje temsirolimusa. Ove studije pokazuju da pacijenti sa “non clear cell”-histološkim tipom tumora mogu imati korist od liječenja sunitinibom, sorafenibom ili temsirolimusom [III,B]. Ipak, većina ovih studija su se odnosile na papilarne i hromofobne tumore.

U nedostatku prospektivnih podataka, na izbor liječenja mogu uticati genetske karakteristike: kod papilarnih tumora tipa I zabilježena je aktivacija c-MET puta. Trenutno se istražuju novi lijekovi koji inhibišu c-MET receptor.

Međutim, kako je dokazano da c-MET receptor i VEGF-receptor „sarađuju“, VEGF-inhibirajući agensi bi mogli biti razuman izbor. Slično tome nema dokaza za optimalni tretman papilarnog tipa II koji se karakteriše inaktivacijom gena fumarat-hidraze, akumulacijom fumarata i HIF1 α up-regulacijom. VEGF-inhibitori se mogu razmatrati i u ovom kontekstu. Pacijenti sa hromofobnim RCC-om bi mogli imati koristi od mTOR-inhibitora s obzirom da mutacija na hromozom 7 dovodi do gubitka folikulin-gena sa up-regulacijm mTOR-a. I na kraju, tumori sabirnih kanalića (i medularni karcinomi, takođe) ponašaju se više kao agresivni urotelni tumori, nego kao RCC i zbog toga kod njih možemo razmatrati primjenu hemoterapije. Nijednoj od ovih preporuka se ne može dati „nivo i stepen preporuke“.

Tabela 6. Algoritam za sistemsko liječenje mRCC

Histologija	Rizična grupa	Standard	Opcija
Svijetloćelijski prva linija	nizak ili srednji rizik	Sunitinib [I,A]	visoka doza IL2[III,C]
		Bevacizumab+IFN- α [I,A]	Sorafenib [I,A]
		Pazopanib [I,A]	Bevacizumab + niska doza IFN- α [III,A]
	visok rizik	Temsirolimus [II,A]	Sunitinib [II,B] Sorafenib [III,B]
Svijetloćelijski druga linija	nakon citokina	Aksitinib [I,A]	Sunitinib [III,A]
		Sorafenib [I,A] Pazopanib[II,A]	
	nakon TKI	Aksitinib [I,B] Everolimus [II,A]	Sorafenib [II,A]
Svijetloćelijski treća linija	nakon 2 TKI	Everolimus [II,A]	
	nakon TKI i mTOR	Sorafenib [I,B]	drugi TKI[IV,B] retretman [IV,B]
Drugi histološki tipovi			Temsirolimus [III,B] Sunitinib [III,B] Sorafenib [III,B]

6.5 Uloga radioterapije i bisfosfonata

Radioterapija (RT) ima ograničenu ulogu u primarnom liječenju karcinoma bubrega [30]. Međutim, ona se koristi u različitim situacijama posebno za neresektabilne lokalne recidive i metastatske bolesti.

Radioterapija nema ulogu u adjuvantnom i neoadjuvantnom liječenju. Ovo je zaključeno na osnovu 4 negativna ispitivanja sa dvije preoperativne i dvije adjuvantne studije. Iako su studije bile randomizovane, postoji nekoliko velikih ograničenja u dizajnu studije i metodologiji, koja uključuju neprikladan izbor slučajeva, supterijske RT-režime i neadekvatan broj pacijenata. Pored toga, morbiditet vezan za liječenje je bio visok i radioterapijske tehnike tada korištene su prevaziđene današnjim modernim metodama kao što su 3D konformalna radioterapija ili radioterapija moduliranog intenziteta [II, D].

Radioterapija se može koristiti za liječenje neresektabilne lokalne bolesti ili recidiva, a sve sa ciljem da se poboljša lokalna kontrola bolesti. Za pacijente kod kojih operacija nije moguća zbog lošeg performans-statusa ili nekog drugog komorbiditeta, radioterapija je moguća kao alternativa ako drugi tipovi lokalnog liječenja nisu mogući (radiofrekventna ablacija). Postoji pretpostavka da korištenje visoke doze zračenja po frakciji, isporučene ekstrakranijalnom stereotaksičnom radioterapijom [IV, B] [31], može da prevlada očiglednu radiorezistentnost karcinoma bubrega. Ova pretpostavka se zasniva na postojanju biološkog keramidnog puta.

Radioterapija je djelotvorna terapija za palijaciju lokalne i simptomatske metastatske bolesti, ili za sprečavanje progresije metastaza u mozgu i kostima [I, A]. Za simptomatske koštane metastaze, lokalna radioterapija, bilo u jednoj frakciji ili u više njih, može omogućiti olakšanje simptoma u do 2/3 trećine slučajeva sa kompletnim odgovorom kod 20 do 25% pacijenata. Približno 25 randomizovanih kliničkih studija i tri metaanalize su demonstrirale ekvivalentnost RT isporučene u jednoj frakciji i RT u više frakcija za smanjenje bola kod nekomplikovanih metastaza u kostima.

Nije bilo značajnih razlika između različitih frakcionisanja u smislu patoloških fraktura, kompresije spinalnog kanala, akutne toksičnosti, kvaliteta života, vremena do prvog smanjenja bola, vremena do potpunog popuštanja bola, korištenja opijata ili ukupnog preživljavanja. Druge prednosti tretmana u jednoj frakciji uključuju smanjenje troškova i niži rizik neželjenih efekata. [32] Većina autora preporučuje režim s više frakcija za primarni tretman komplikovanih metastaza u kostima gdje ne postoji hirurška opcija, ili u slučaju postoperativnog tretmana - ukupna doza 20-40 greja (Gy) u 1-3 sedmice.

Za liječenje kompresije kičmene moždine bolji prognostički faktori su: mogućnost hodanja u trenutku postavljanja dijagnoze, kao i ograničena metastatska bolest. Kod onih pacijenata kod kojih je operacija moguća, operacija i radioterapija poboljšavaju preživljavanje i mogućnost hodanja u poređenju sa primjenom radioterapije same [I,A]. Radioterapija može biti indicovana u slučaju kompresije spinalnog kanala kada hirurška intervencija nije indicovana ili nije izvodiva. Ukupna doza 30 greja u 10 dnevnih frakcija po 3 greja je uobičajeni režim frakcionisanja. Dostupna literatura ne daje sugestiju za optimalni režim frakcionisanja, iako jedna studija kaže da jedna frakcija od 8 greja pokazuje slične rezultate kao 16 greja u dvije frakcije [33].

U liječenju pacijenata sa metastazama na mozgu upotreba kortikosteroida može omogućiti značajno privremeno olakšavanje simptoma. Radioterapija cijelog mozga između 20 i 30 greja u 4-10 frakcija je efektivna za lokalnu kontrolu i može se pojačati stereotaksičnom kranijalnom radioterapijom, posebno kod pacijenata koji imaju jednu neresektabilnu metastazu [II,B]. Transkutana radioterapija cijelog mozga nakon hirurške resekcije ili stereotaktička radiohirurgija je standardna opcija za tretman solitarne metastaze u mozgu [34].

Rezultati retrospektivnih studija su pokazali da je stereotaktička radiohirurgija komparabilna i da može zamijeniti hirurgiju sa transkutanom radioterapijom cijelog mozga u tretmanu solitarne meta promjene u mozgu [33].

Transkutana radioterapija cijelog mozga sa SRS se smatra standardnim tretmanom za pacijente koji imaju 1-3 meta promjene u mozgu. Efikasnost kombinovanog tretmana je demonstrirana u randomizovanoj kliničkoj studiji [35].

Terapija bisfosfonatima sa zoledronskom kiselinom je pokazala smanjenje koštanih komplikacija kod pacijenata sa koštanim metastazama [37]. Kod ovih pacijenata treba razmotriti upotrebu zoledronske kiseline, uz obaveznu procjenu odnosa benefit (ukupno preživljavanje) / potencijalni rizik (rizik od osteonekroze vilice) [II,A] [38]. Novi lijekovi osim bisfosfonata (npr. alfaradin i denozumab) su trenutno (ili će biti u budućnosti) na raspolaganju, ali njihova specifična upotreba kod karcinoma bubrega se još uvijek istražuje.

7 PROCJENA ODGOVORA I PRAĆENJE

Ne postoji dokaz da neki određeni protokol praćenja utiče na ishod kod ranog karcinoma bubrega. Nikakve standardne preporuke ne mogu biti date ni za uznapredovali karcinom bubrega.

Šema za praćenje za lokalizovani RCC nakon operacije treba da zavisi od terapijskih mogućnosti nakon povrata bolesti. CT grudnog koša i abdomena rade se rutinski, u vremenskim intervalima određenim na osnovu faktora rizika. Dugoročno praćenje se preporučuje u nekim institucijama zbog mogućnosti kasnog relapsa, ali benefit takvog praćenja nikada nije dokazan .

Za vrijeme sistemske terapije kod pacijenata sa metastatskom bolesti preporučuje se praćenje na 2-4 mjeseca uz CT da bi se procijenili odgovor i rezistencija .

Iako nije savršen, RECIST kriterij ostaje najbolji metod za procjenu efikasnosti lijeka.

Tabela 7. Nivo dokaza i stepeni preporuke
Nivo dokaza
<p>I Dokaz iz barem jedne velike randomizovane studije dobrog metodološkog kvaliteta (nizak stepen odstupanja) ili metaanalize dobro sprovedenih randomizovanih studija bez heterogenosti.</p> <p>II Malo randomizovano ispitivanje, ili veliko ispitivanje sa sumnjivim odstupanjima (nizak nivo metodološkog kvaliteta), ili metaanalize takvih studija, ili metaanalize studija varijabilne heterogenosti.</p> <p>III Prospektivna kohortna studija.</p> <p>IV Retrospektivna kohortna studija ili studija slučajeva.</p> <p>V Studije bez kontrolne grupe, prikaz slučaja, mišljenje eksperta.</p>
Stepen preporuke
<p>A Čvrsti dokazi o efikasnosti sa značajnim kliničkim benefitom, izuzetno se preporučuju.</p> <p>B Čvrsti i srednji dokazi o efikasnosti, ali sa malim kliničkim benefitom, obična preporuka.</p> <p>C Nedovoljni dokazi o efikasnosti i koristi ne nadmašuju rizik ili nedostatke (neželjeni efekti, cijene...), opcionalno.</p> <p>D Umjereno jaki dokazi o neefikasnosti ili lošem ishodu, generalno se ne preporučuje.</p> <p>E Snažni dokazi protiv efikasnosti ili o lošem ishodu, nikad se ne preporučuje.</p>

8 REFERENCE

1. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009; 373: 1119–1132.
2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1469–1489.
3. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinomas: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2763–2771.
4. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol* 1997; 10: 537–544.
5. Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MR et al. Nucleolar grade but not Fuhrman grade is applicable to papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1091–1096.
6. Argani P, Lal P, Hutchinson B et al. Aberrant nuclear immunoreactivity for TFE3 in neoplasms with TFE3 gene fusions: a sensitive and specific immunohistochemical assay. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 750–761.
7. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1490–1504.
8. Edge SB, Byrd DR, Compton CC (eds). *AJCC Cancer Staging Handbook*, 7th edition. New York, NY: Springer 2010.
9. Leibovich BC, Blute M, Cheville JC et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003; 97: 1663–1671.
10. Patard JJ, Kim HL, Lam JS et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3316–3322.
11. Heng DY, Xie W, Regan MM et al. 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: 5794–5799.
12. Kapur P, Peña-Llopis S, Christie A et al. Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. *Lancet Oncol* 2013; 14: 159–167.
13. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC et al. UCAN Systematic Review Reference Group; EAU Renal Cancer Guideline Panel. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol* 2012; 61: 972–993.
14. Psutka SP, Feldman AS, McDougal WS et al. Long-term oncologic outcomes after radiofrequency ablation for T1 renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2013; 63: 486–492.
15. Jewett MA, Mattar K, Basiuk J et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol* 2011; 60: 39–44.
16. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004; 171: 1071–1076.
17. Karam JA, Rini BI, Varella L et al. Metastasectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2011; 185: 439–444.
18. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103–2111.
19. Motzer R, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115–124.
20. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1061–1068.

21. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 722–731.
22. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271–2281.
23. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–134.
24. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1931–1939.
25. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449–456.
26. Hutson TE, Escudier B, Esteban E et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 760–767.
27. Choueiri TK, Escudier B, Powels T, Mainwaring PN et al ; METEOR investigators
28. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ et al ; CheckMate 025 Investigators
29. Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 286–296.
30. Khoo VS, Pyle L. Radiotherapy and supportive care. In: Eisen T, Christmas T (eds), *Clinical Progress in Renal Cancer*. Oxford: Informa UK Ltd 2007; 191–201.
31. De Meerleer G, Khoo V, Escudier B et al. Radiotherapy for renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e170–e177.
32. Chow E, Harris K, Fan G et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25:1423–1436.
33. Maranzano E, Trippa F, Casale M et al. 8-Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: results of a phase III randomized multicentre Italian trial. *Radiother Oncol* 2009; 93:174–179.
34. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280:1485–1489.
35. O'Neill BP, Iturria NJ, Link MJ et al (2003) A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:1169–1176.
36. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al. WBRT with or without SRS boost for patients with 1–3 brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363:1665–1672
37. 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: 962–969.
38. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008; 19: 420–432.