

GHIDURILE EAU PRIVIND CARCINOMUL RENAL PARECHIMATOS

(Actualizare limitată, martie 2023)

B. Ljungberg (Președinte), L. Albiges, J. Bedke, A. Bex (Vicepreședinte), U. Capitanio, R.H. Giles (reprezentant al pacienților), M. Hora, T. Klatte, L. Marconi, T. Powles, A. Volpe
Asociați ai ghidurilor: Y. Abu-Ghanem, R. Campi, S. Dabestani, S. Fernández-Pello Montes, F. Hofmann, T. Kuusk, R. Tahbaz
Departamentul Ghiduri: N. Schouten, E-J. Smith

Epidemiologie

Utilizarea pe scară largă a tehnicilor de imagistică, cum ar fi ultrasonografia (US) și tomografia computerizată (CT), a crescut gradul de detectare a carcinomului renal parenchimos (RCC) asimptomatic. Incidența maximă a RCC apare între 60 și 70 de ani, cu un raport de sexe 3:2 bărbați:femei. Factorii etiologici includ factori legați de stilul de viață, cum ar fi fumatul, obezitatea și hipertensiunea arterială (HTA). Persoanele cu o rudă de gradul întâi diagnosticată cu RCC prezintă un risc semnificativ crescut de RCC.

Nu există dovezi care să susțină screeningul primar al populației generale. Se recomandă screeningul genetic al subgrupurilor de pacienți cu antecedente familiale de RCC.

Sistem de stadializare

Pentru stadializarea RCC se recomandă clasificarea TNM (Clasificarea pe bază a tumorilor, ganglionilor și metastazelor) UICC din 2017 (Tabelul 1).

Tabelul 1: Sistemul de clasificare pentru stadializare TNM din 2017

T – Tumoră primară	
TX	Tumora primară nu poate fi evaluată
T0	Nu există dovezi de tumoră primară
T1	Tumoră ≤7 cm în cea mai mare dimensiune, limitată la rinichi
	T1a Tumoră ≤4 cm
	T1b Tumoră >4 cm dar ≤7 cm
T2	Tumoră >7 cm în cea mai mare dimensiune, limitată la rinichi
	T2a Tumoră >7 cm dar ≤10 cm
	T2b Tumori >10 cm, limitate la rinichi
T3	Tumora se extinde în venele majore sau în țesuturile perinefrice, dar nu în glanda suprarenală ipsilaterală și nu depășește fascia Gerota
	T3a Tumora se extinde în vena renală sau în ramurile sale segmentare sau invadează sistemul pielocaliceal sau invadează țesutul adipos perirenal și/sau sinusul renal, dar nu depășește fascia Gerota*
	T3b Tumora se extinde considerabil în vena cavă sub diafragmă
	T3c Tumora se extinde considerabil în vena cavă deasupra diafragmului sau invadează peretele venei cave
T4	Tumora invadează dincolo de fascia Gerota (inclusiv extinderea continuă în glanda suprarenală ipsilaterală)
N – Ganglioni limfatici regionali	
NX	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați
N0	Fără adenopatii loco-regionale
N1	Metastază în ganglion(i) limfatic(i) regional(i)

M – Metastaze la distanță			
M0 Fără metastaze la distanță			
M1 Metastaze la distanță			
Gruparea stadiilor TNM			
Stadiul I	T1	N0	M0
Stadiul II	T2	N0	M0
Stadiul III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadiul IV	T4	Orice N	M0
	Orice T	Orice N	M1

Un serviciu de asistență pentru întrebări specifice despre clasificarea TNM este disponibil la adresa <http://www.uicc.org/tnm>.

*Adaptare după American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8th Ed. 2017.

Diagnostic clinic

Mare parte din formațiunile tumorale renale sunt asimptomatice până când boala ajunge în stadii avansate. Triada clasică, reprezentată de hematurie macroscopică, durere în flanc și masă tumorală palpabilă, este rară și se corelează cu o histologie agresivă și cu o boală avansată.

Sindroamele paraneoplazice sunt prezente la aproximativ 30% din pacienții cu RCC simptomatic. Un număr mic de pacienți simptomatici prezintă simptome cauzate de boala metastatică, cum ar fi dureri osoase sau tuse persistentă.

Imagistică

Evaluarea imagistică prin tomografie computerizată (CT), nativă și în timpul fazei nefrografice după administrarea intravenoasă a substanței de contrast, poate confirma diagnosticul și poate furniza informații privind funcția și morfologia rinichiului contralateral; de asemenea, poate evalua extensia tumorii, inclusiv extensia extrarenală, afectarea venoasă și mărirea ganglionilor limfatici (GL) și a glandelor suprarenale.

Ecografia abdominală și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM)

sunt investigații complementare la CT. Ecografia cu substanță de contrast poate fi utilă în anumite cazuri (de exemplu, boala renală cronică la care există contraindicație relativă pentru administrarea substanței de contrast pe bază de iod sau pe bază de gadolinu, formațiuni chistice complexe și diagnosticul diferențial al tulburărilor vasculare periferice, cum ar fi infarctul și necroza corticală).

Imagistica prin rezonanță magnetică este o alternativă la CT abdominală și este utilă la pacienții cu alergii la substanța de contrast administrată intravenos. Se poate utiliza și pentru evaluarea pacienților cu o posibilă afectare venoasă. CT-ul toracic este investigația cu cea mai mare precizie pentru stadializarea toracică și este recomandată în evaluarea primară a pacienților cu suspiciune de RCC.

La pacienții tineri, IRM poate fi oferit ca alternativă pentru imagistica de urmărire.

Biopsie

Biopsiile percutanate ale tumorilor renale se efectuează pentru:

- a stabili histologia maselor renale incerte radiologic;
- a selecta pacienții cu formațiuni renale mici pentru supraveghere activă;
- a obține histologia înainte de (de preferință) sau simultan cu tratamentele ablativ;
- a selecta cea mai potrivită strategie medicală și chirurgicală în boala metastatică.

La pacienții cu orice semn de afectare a funcției renale, trebuie efectuată o scintigrafie renală și o evaluare a funcției renale folosind rata de filtrare glomerulară estimată pentru a optimiza decizia terapeutică.

Biopsia renală nu este indicată la pacienții cu multiple comorbidități și fragili care sunt eligibili doar pentru un tratament conservator, indiferent de rezultatele biopsiei.

Recomandări pentru diagnosticarea RCC	Nivel de încredere
Utilizarea tomografiei computerizate (CT) multifazice cu contrast a abdomenului și toracelui pentru diagnosticarea și stadializarea tumorilor renale.	Ridicat
Omiterea CT toracic la pacienții cu afectare cT1a diagnosticați incidental datorită riscului redus de metastaze pulmonare în această cohortă.	Scăzut
Se recomandă utilizarea imagisticii prin rezonanță magnetică (IRM) pentru evaluarea afectării venoase, pentru a reduce iradierea sau pentru a evita riscurile administrării substanței de contrast iodată administrată intravenos.	Scăzut
Se recomandă utilizarea investigațiilor imagistice neionizante, inclusiv IRM și ultrasonografie cu substanță de contrast, pentru caracterizarea suplimentară a maselor renale mici, a trombilor tumorali și pentru diferențierea formațiunilor renale neclare, în cazul în care rezultatele CT cu substanță de contrast sunt neconcludente.	Ridicat
Se recomandă CT/IRM cerebral pentru pacienții cu metastaze când se ia în considerare terapia sistemică sau nefrectomia citoreductivă.	Scăzut
Nu se vor utiliza scintigrafia osoasă și/sau tomografia cu emisie de pozitroni (PET-CT) ca proceduri de rutină pentru stadializarea RCC.	Scăzut
Recomandăm biopsierea tumorii renale înainte de terapia ablativă și de inițierea terapiei sistemice în cazul pacienților fără histologie anterioară.	Ridicat

Efectuarea biopsiei percutanate la pacienți selecționați în vederea supravegherii active.	Scăzut
Utilizarea unei tehnici coaxiale când se efectuează biopsia tumorilor renale.	Ridicat

Nu se recomandă biopsia maselor renale chistice, cu excepția cazului în care este vizibilă o componentă solidă semnificativă la examinarea imagistică.	Ridicat
Se recomandă utilizarea unei tehnici de biopsie prin carotare în detrimentul biopsiei prin puncție aspirativă cu ac fin pentru caracterizarea histologică a maselor renale solide.	Ridicat

Recomandări pentru evaluarea genetică în cazul RCC	Nivel de încredere
Se recomandă efectuarea unei evaluări genetice la pacienții cu vârsta ≤ 46 de ani, cu tumori bilaterale sau multifocale și/sau o rudă de gradul I sau II cu RCC și/sau o rudă de sânge apropiată cu o variantă patogenă cunoscută și/sau caracteristici histologice specifice care sugerează prezența unei forme ereditare de RCC.	Ridicat
Dacă se suspicionează prezența RCC ereditar, se va îndruma pacientul către un genetician specializat în neoplazii sau la un centru de îngrijire clinică complexă.	Ridicat

Diagnostic histologic

Există o varietate de tumori renale, din care aproximativ 15% sunt benigne. Toate leziunile renale necesită o examinare pentru evaluarea comportamentului malign.

Clasificare histopatologică

Clasificarea gradelor tumorale OMS/ISUP din 2017 a înlocuit sistemul de clasificare a gradului nuclear Fuhrmann. Noua clasificare morfologică a OMS combină atât analiza morfologică, cât și pe cea moleculară. Totuși, cele mai frecvente trei tipuri de RCC, cu diferențe genetice și histologice, sunt: RCC cu celule clare (ccRCC) (70-85%), RCC papilar (pRCC) (10-15%) și RCC cromofob (crRCC) (4-5%). Evoluția clinică și răspunsurile terapeutice diferă în funcție de tipul histologic al RCC.

Variantele rare de RCC sunt abordate în documentul integral al Ghidurilor privind RCC.

Factori de prognostic

În toate tipurile de RCC, prognosticul se înrăutățește proporțional cu stadiul și gradul histopatologic. Factorii histologici includ gradul tumoral, subtipul de RCC, caracteristicile sarcomatoide, invazia limfovasculară, necroza tumorală și invazia țesutului adipos perirenal și a sistemului colector. Factorii clinici includ statusul de performanță, simptomele locale, cașexia, anemia, numărul de trombocite, raportul neutrofile/limfocite, proteina C reactivă și albuminemia (a se vedea Tabelele 6.3 și 6.4 din publicația Ghiduri privind RCC din 2023).

Recomandări	Nivel de încredere
Utilizarea sistemului actual de clasificare a tumorii, ganglionilor și metastazelor (TNM).	Ridicat

Utilizarea sistemului de grading al OMS/ISUP și clasificarea tipului de RCC.	Ridicat
Utilizarea modelelor de prognostic în cazul leziunilor localizate și metastatice.	Ridicat
Markerii moleculari nu se vor utiliza de rutină pentru a evalua prognosticul.	Ridicat

Managementul bolii

Tratamentul RCC localizat

Nefrectomia parțială (NP) oferă cele mai bune rezultate oncologice pentru RCC localizat în raport cu nefrectomia radicală (NR), indiferent de tipul de abord chirurgical. Nefrectomia parțială nu este recomandată la unii pacienți cu RCC localizat din următoarele motive:

- extensia local avansată a tumorii;
- localizare nefavorabilă a tumorii;
- deteriorarea semnificativă a stării de sănătate.

În cazul în care imagistica preoperatorie și evaluarea intraoperatorie sunt normale, nu este indicată suprarenalectomia de rutină.

Se recomandă efectuarea limfodisecției pentru evaluarea extensiei ganglionare, deoarece beneficiul în supraviețuire al limfodisecției (LND) este neclar la pacienții cu boală localizată. La pacienții ce prezintă RCC non metastatic cu tromboză venoasă tumorală, prognosticul este îmbunătățit prin nefrectomie și trombectomie completă.

Chirurgia de conservare a nefronilor în comparație cu nefrectomia radicală

Managementul RCC localizat prin chirurgia de conservare a nefronilor (NSS), indiferent de tipul de abord chirurgical, conferă rezultate mai bune atât din punct de vedere oncologic, cât și al calității vieții (QoL) în comparație cu nefrectomia radicală. Nu se recomandă embolizarea arterei renale de rutină înainte de nefrectomie.

Recomandări	Nivel de încredere
Se recomandă intervenții chirurgicale cu viză curativă în RCC localizat.	Ridicat
Se recomandă nefrectomie parțială (NP) la pacienții cu tumori cT1.	Ridicat
Se recomandă NP pacienților cu tumori cT2 și rinichi unic sau cu boală renală cronică, dacă este fezabil din punct de vedere chirurgical.	Scăzut
Nu se recomandă suprarenalectomie ipsilaterală dacă nu există dovezi clinice de invazie a glandei suprarenale.	Ridicat
Nu se recomandă limfodisecția extinsă în cazul pacienților cu boala localizată.	Scăzut
Se recomandă embolizarea la pacienții neeligibili pentru intervenție chirurgicală și care prezintă hematurie masivă sau dureri în flanc.	Scăzut

Tehnici de nefrectomie radicală (NR) și parțială (NP)

Rezumat al dovezilor	LE
NR laparoscopică are o morbiditate mai redusă decât nefrectomia deschisă.	1b
Rezultatele oncologice pe termen scurt pentru tumorile T1-T2a sunt echivalente pentru NR laparoscopică și deschisă.	2a
Nefrectomia parțială poate fi efectuată fie prin abord deschis, fie prin abord laparoscopic sau asistată robotic, în funcție de experiența și abilitățile chirurgului.	2b

NP asistată robotic și laparoscopic sunt asociate cu o spitalizare mai scurtă și o sângerare mai redusă în comparație cu NP deschisă.	2b
Nefrectomia parțială este asociată cu un procent mai mare de margini chirurgicale pozitive (PSM) în comparație cu NR.	3
NP laparoscopică transperitoneală și retroperitoneală nu diferă în ceea ce privește complicațiile chirurgicale și medicale postoperatorii, PSM și funcția renală.	2a
Volumul de NP la nivel de spital ar putea avea impact asupra complicațiilor chirurgicale, a timpului de ischemie caldă și a marginilor chirurgicale.	3
Nefrectomia radicală pentru margini chirurgicale pozitive după NP poate duce la tratament excesiv în multe cazuri.	3

Recomandări	Nivel de încredere
Se recomandă nefrectomie radicală (NR) laparoscopică la pacienții cu tumori cT2 și alte formațiuni localizate neeligibile pentru nefrectomie parțială (NP).	Ridicat
Nu se recomandă efectuarea NR minim-invazivă la pacienții cu tumori T1 eligibili pentru o NP prin orice abord, inclusiv cel deschis.	Ridicat

Nu se efectuează intervenție chirurgicală minim-invazivă dacă acest tip de abord poate compromite rezultatele oncologice, funcționale și perioperatorii.	Ridicat
Se recomandă intensificarea urmăririi pacienților cu o margine chirurgicală pozitivă, în special la pacienții restadializați la pT3a.	Scăzut

Alternative la intervenția chirurgicală

Majoritatea studiilor arată o mortalitate specifică cancerului semnificativ mai mică la pacienții tratați prin intervenție chirurgicală în comparație cu cei care au primit tratament nechirurgical.

Supraveghere activă și așteptare vigilentă

Pacienții vârstnici și cu comorbidități diagnosticați cu formațiuni renale mici incidentale pot prezenta o mortalitate semnificativă din afecțiuni concurente care depășește mortalitatea specifică RCC. Prin urmare, la pacienții selecționați, este adecvată monitorizarea inițială a formațiunilor renale mici (supraveghere activă [SA]), urmată, dacă este necesar, de tratament în cazul progresiei tumorale. Conceptul de SA diferă de conceptul de așteptare vigilentă. Așteptarea vigilentă este rezervată pacienților ale căror comorbidități contraindică orice tratament activ ulterior și care nu necesită imagistică de urmărire, cu excepția cazului în care există indicații clinice.

Crioablația și ablația prin radiofrecvență

Tehnicile de crioablație sau de ablație prin radiofrecvență (RFA) sunt asociate cu o morbiditate mai mică în comparație cu NP, cu dezavantajul unor rate de recidivă mai mari.

Recomandări	Nivel de încredere
Propunerea supravegherii active (SA) sau ablației termice (AT) pacienților fragili și/sau cu comorbidități cu formațiuni tumorale renale mici.	Scăzut

Efectuarea unei biopsii percutanate a formațiunii tumorale renale înainte de AT și nu concomitent cu aceasta.	Ridicat
Atunci când se propune AT sau SA, se va discuta cu pacienții despre riscuri/beneficii în relație cu complicațiile și rezultatele oncologice.	Ridicat
Nu se recomandă AT pentru tumori >3 cm și crioablația pentru tumori >4 cm ca proceduri de rutină.	Scăzut

Tratamentul RCC local avansat

Abordarea terapeutică a ganglionilor limfatici clinic pozitivi (cN+)

În prezența unor ganglioni limfatici clinic pozitivi (cN+), limfodisecția (LND) este întotdeauna justificată, dar extensia LND este încă controversată.

Datele cu nivel scăzut de încredere sugerează că trombusul tumoral în cazul bolii non-metastatice ar trebui excizat. Procedurile adjuvante, cum ar fi embolizarea tumorii sau plasarea unui filtru în vena cavă inferioară, nu par să ofere niciun beneficiu în tratamentul trombozei tumorale.

La pacienții neeligibili pentru intervenție chirurgicală sau cu boală nerezecabilă, embolizarea poate controla simptomele, inclusiv hematuria macroscopică sau durerea în flanc.

Inhibitorii punctelor de control imun – (ICI), care restabilesc activitatea imunitară, au demonstrat o eficacitate impresionantă în RCC avansat. Studiile anterioare cu inhibitori de tirozin kinază (TKI) pentru tratamentul adjuvant nu au reușit să îmbunătățească supraviețuirea în absența bolii (DFS), cu excepția unuia care nu a avut niciun efect asupra supraviețuirii generale (SG). Studiul Keynote-564 cu pembrolizumab pentru

tratamentul adjuvant a fost primul studiu ICI care a arătat o îmbunătățire semnificativă a DFS în ccRCC cu un risc crescut de recidivă. Recent, obiectivele primare ale DFS nu au fost îndeplinite în trei studii ICI cu tratament adjuvant (IMmotion010, CheckMate 914, PROSPER), în timp ce urmărirea actualizată în studiul Keynote-564 a rămas semnificativă. Diferențele de efect pot fi datorate heterogenității în selecția pacienților și al diferitelor ICI studiate. Pembrolizumab rămâne recomandarea în acest context, deși datele privind SG sunt încă premature. Deciziile de tratament trebuie luate cu prudență, iar preferințele individuale ale pacientului trebuie luate în considerare cu atenție, incluzând o discuție cu pacientul cu privire la riscul potențial de tratament excesiv.

Tratamentul RCC avansat/metastatic

Abordarea terapeutică a RCC cu tromboză tumorală venoasă și tumori nerezecabile

Recomandări	Nivel de încredere
În timpul nefrectomiei radicale, se recomandă excizia ganglionilor limfatici suspecți clinic pentru stadializare, prognostic și protocol de urmărire.	Scăzut
Se recomandă îndepărtarea tumorii renale și a trombozei tumorale în cazul afectării venoase în boala non-metastatică.	Ridicat
Se discută opțiunile de tratament la pacienții cu RCC nerezecabil local avansat (biopsie și/sau terapie sistemică/rezecție amânată sau tratament paliativ) în cadrul unei echipe multidisciplinare pentru a determina obiectivul tratamentului.	Ridicat

Abordarea terapeutică a RCC cu terapie neoadjuvantă sau adjuvantă

Rezumat al dovezilor	LE
Tratamentul adjuvant cu sorafenib, pazopanib, everolimus, girentuximab sau axitinib nu îmbunătățește DFS sau SG după nefrectomie.	1b
Într-un singur studiu clinic intervențional randomizat și controlat placebo, la pacienții selecționați cu risc ridicat, tratamentul adjuvant cu sunitinib a îmbunătățit DFS, dar nu și SG.	1b

Tratamentul adjuvant cu pembrolizumab, definit pe baza criteriilor de includere ale studiului*, după nefrectomie, îmbunătățește DFS.	1b
Tratamentul adjuvant cu atezolizumab de inhibare a ligandului 1 al receptorului cu rol în controlul morții celulare programate (PD-L1) nu a îmbunătățit DFS sau SG.	1b
Tratamentul adjuvant cu nivolumab și ipilimumab de inhibare a PD-1 și a proteinei 4 asociate limfocitelor T citotoxice nu a îmbunătățit DFS.	1b
Tratamentul perioperator cu nivolumab nu a îmbunătățit DFS.	1b
Lipsa datelor privind biomarkerii nu permit progresul în acest domeniu. Se derulează în prezent studii clinice intervenționale randomizate și controlate cu tratamente adjuvante pentru a evalua beneficiul imunoterapiei adjuvante după nefrectomie la pacienții cu risc crescut.	4

**pT2 G4 sau pT3 orice G; pT4 orice G; pN+ orice G; M1, fără evidență de boală după rezecția metastazelor (NED).*

Recomandări	Nivel de încredere
Se discută cu pacienții rezultatele contradictorii ale studiilor ICI cu tratament adjuvant disponibile pentru a facilita luarea unei decizii agreeate de ambele părți.	Ridicat
Se informează pacienții cu privire la riscul potențial de tratament excesiv și la reacțiile adverse imunologice dacă se ia în considerare terapia adjuvantă.	Scăzut
Nu se recomandă terapie adjuvantă cu sorafenib, pazopanib, everolimus, girentuximab sau axitinib.	Ridicat
Nu se recomandă tratament adjuvant cu sunitinib după rezecția chirurgicală a ccRCC cu risc crescut.	Scăzut

Se propune tratament adjuvant cu pembrolizumab pacienților cu CCRcc, preferabil în termen de 12-16 săptămâni după nefrectomie, cu un risc de recidivă conform definiției din studiul Keynote-564: • Risc intermediar-crescut: • pT2, grad 4 sau sarcomatoid, N0 M0 • pT3, orice grad, N0, M0 • Risc crescut: • pT4, orice grad, N0, M0 • orice pT, orice grad, N+, M0 • M1 fără dovezi de boală (NED): • NED după rezecția situsurilor oligometastatice ≤1 an de la nefrectomie	Scăzut
---	--------

RCC avansat/metastatic – terapie locală

Nefrectomie citoreductivă

Nefrectomia este considerată curativă doar dacă sunt extirpate toate depozitele tumorale. Sunt incluși pacienții cu tumoră primară prezentă și cu metastază unică sau oligometastatici. Pentru majoritatea pacienților cu boală metastatică, nefrectomia citoreductivă (NC) are rol paliativ și sunt necesare tratamente sistemice.

Rezumat al dovezilor	LE
NC de consolidare la pacienții cu risc intermediar, la care s-a administrat sunitinib înainte intervenției chirurgicale, prezintă un beneficiu de supraviețuire în analizele criteriilor de evaluare obiectivelor secundare și selectează pacienții cu rezistență inerentă la terapia sistemică.	2b
Sunitinib în monoterapie este non-inferior în comparație cu NC imediată urmată de administrarea sunitinib la pacienții cu grup de risc intermediar și nefavorabil MSKCC care necesită terapie sistemică cu VEGFR-TKI.	1a

Nefrectomia citoreductivă la pacienții cu rezecție completă simultană a unei singure metastaze sau a oligometastazelor poate îmbunătăți supraviețuirea și poate amâna terapia sistemică.	3
Pacienții din grupul de risc MSKCC sau IMDC nefavorabil nu au beneficii de pe urma NC.	1a
La pacienții cu tumora primară nerezecată, tratați cu terapia combinată bazată pe ICI, supraviețuirea fără progresie și SG sunt superioare în analizele exploratorii pe subgrupuri comparativ cu tratamentul cu sunitinib.	2b

Recomandări	Nivel de încredere
Nu se recomandă nefrectomie citoreductivă (NC) la pacienții cu grup de risc nefavorabil conform MSKCC.	Ridicat
Nu se recomandă NC imediată la pacienții cu grup de risc intermediar care au o tumoră primară sincronă asimptomatică și care au nevoie de terapie sistemică.	Scăzut
Se recomandă inițierea terapiei sistemice fără NC la pacienții cu grup de risc intermediar care au o tumoră primară sincronă asimptomatică și care necesită terapie sistemică.	Scăzut
Se discută despre NC de consolidare cu pacienții care obțin beneficii clinice din terapia sistemică de prima intenție.	Scăzut
Se recomandă NC imediată la pacienții cu un status de performanță bun care nu necesită terapie sistemică.	Scăzut

Se recomandă NC imediata la pacienții oligometastatici atunci când se poate realiza excizia completă al metastazelor.	Scăzut
---	--------

MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

Terapia locală a metastazelor în RCC metastatic(mRCC)

A fost efectuată o analiză sistematizată a rezultatelor tratamentului local al metastazelor de RCC în orice organ. Heterogenitatea datelor va permite doar recomandări prudente.

Rezumat al dovezilor	LE
Studiile comparative retrospective indică în mod constant un beneficiu al metastazectomiei complete la pacienții cu mRCC în ceea ce privește SG, supraviețuirea cancer specifică și amânarea terapiei sistemice.	3
Un studiu prospectiv și retrospectiv cu un singur braț susține că oligometastazele pot fi observate timp de până la 16 luni înainte de a fi necesară terapia sistemică ca urmare a progresiei.	3
Radioterapia pentru metastazele osoase și cerebrale ale RCC poate induce o ameliorare semnificativă a simptomelor locale (de exemplu, durerea).	3
Tratamentul cu inhibitori de tirozin kinază după metastazectomie la pacienții fără semne de boală nu a îmbunătățit RFS (supraviețuirea fara recidiva) în comparație cu placebo sau cu observația.	1b

Recomandări	Nivel de încredere
--------------------	---------------------------

Pentru a controla simptomele locale, se propune terapie ablativă, inclusiv metastazectomie, pacienților cu boală metastatică și factori de boală favorabili și la care se poate realiza o rezecție completă.	Scăzut
Se propune radioterapie stereotactică pentru metastazele osoase sau cerebrale relevante din punct de vedere clinic pentru controlul local și ameliorarea simptomelor.	Scăzut

Nu se propune tratamentul cu inhibitori de tirozin kinază pacienților cu mRCC după metastazectomie și fără semne de boală.	Ridicat
Se recomandă o scanare axială de confirmare a statusului bolii înainte de metastazectomie pentru a exclude boala metastatică rapid progresivă care necesită tratament sistemic.	Scăzut
Înainte de a iniția terapia sistemică pentru oligometastazele care nu pot fi rezecate, se discută cu pacientul referitor la o perioadă de urmarire până la confirmarea progresiei.	Scăzut

Terapia sistemică pentru RCC avansat/metastatic

Chimioterapie

Recomandare	Nivel de încredere
Nu se recomandă chimioterapie pacienților cu mRCC.	Ridicat

Terapii țintite

În prezent, au fost aprobate mai multe medicamente pentru tratamentul m-ccRCC.

Rezumat al dovezilor	LE
Terapia cu un singur agent terapeutic care vizează VEGF a fost înlocuită de terapia combinată bazată pe inhibitori ai punctelor de control imun (ICI)	1b
Pazopanibul este non-inferior față de sunitinib în prima linie de tratament pentru mRCC.	1b
Cabozantinibul în ccRCC cu grup de risc intermediar și nefavorabil, fără expunere anterioară la tratament, duce la rate de răspuns și PFS mai bune, dar nu și la SG superioară în comparație cu sunitinib.	2b
Tivozanib a fost aprobat de EMA, dar dovezile sunt considerate încă inferioare față de opțiunile existente în tratamentul de primă linie.	3
Terapiile cu un singur medicament care vizează VEGF sunt recomandate de preferință după combinațiile de primă linie bazate pe PD-L1. Trebuie evitată o nouă expunere la tratamentele deja utilizate.	3
Cabozantinib sau nivolumab administrate în monoterapie sunt superioare everolimusului după una sau mai multe linii de tratament care vizează VEGF.	1b
Everolimus prelungește PFS după terapia care vizează VEGF în comparație cu placebo. Acest regim nu mai este recomandat pe scară largă înainte de a treia linie de tratament.	1b
Lenvatinib în combinație cu everolimus a îmbunătățit PFS față de everolimus în monoterapie în boala refractară la VEGF. Rolul său după ICI este incert. Nu există suficiente date solide cu privire la această combinație, ceea ce face dificilă recomandarea acesteia.	2a

Recomandări	Nivel de încredere
Se va propune nivolumab sau cabozantinib în cazul m-ccRCC refractar la receptori ai factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGFR), care nu au primit anterior imunoterapie cu ICI, după una sau două linii de tratament.	Ridicat
Se recomandă secvențierea agenților neutilizați ca terapie de linia a doua (nivolumab sau cabozantinib) pentru terapia de linia a treia.	Scăzut
Se va propune administrarea inhibitorilor de tirozin kinază VEGF ca tratament de linia a doua la pacienții refractari la nivolumab plus ipilimumab sau axitinib plus pembrolizumab sau cabozantinib plus nivolumab sau lenvatinib plus pembrolizumab.	Scăzut
Se va propune cabozantinib după terapia țintită VEGF în m-ccRCC.	Ridicat
Se va secvenția terapia sistemică în tratamentul mCCR.	Ridicat
Se recomandă terapia combinată cu inhibitori ai punctelor de control imun pentru m-ccRCC avansat cu caracteristici sarcomatoide.	Scăzut

IMDC = International Metastatic RCC Database Consortium.

Imunoterapie

Monoterapia cu interferon α și în combinație cu bevacizumab a fost înlocuită ca tratament standard pentru m-ccRCC avansat de combinații ICI și combinații cu ICI și terapii țintite.

Rezumat al dovezilor	LE
<i>Pacienți fără expunere anterioară la tratament</i>	
În prezent, expresia PD-L1 nu este utilizată pentru selecția pacienților.	2b
Combinația dintre nivolumab și ipilimumab la pacienții ne-expuși la tratament, cu m-ccRCC cu grup de risc IMDC intermediar și nefavorabil, a demonstrat beneficii în ceea ce privește SG și rata de răspuns obiectiv (ORR) în comparație cu sunitinib.	1b
Combinația de pembrolizumab plus axitinib, lenvatinib plus pembrolizumab și nivolumab plus cabozantinib la pacienții cu m-ccRCC fără expunere la tratament, din toate grupele de risc IMDC, a demonstrat beneficii în ceea ce privește PFS, SG și ORR în comparație cu sunitinib în monoterapie.	1b
Nivolumab plus ipilimumab, pembrolizumab plus axitinib, nivolumab plus cabozantinib și lenvatinib plus pembrolizumab ar trebui administrate în centre cu experiență în terapia imunologică combinată și în îngrijirea de susținere adecvată în contextul unei echipe multidisciplinare.	4
<i>Secvențierea terapiei sistemice</i>	

Nivolumab duce la o SG superioară în comparație cu everolimus în cazul progresiei bolii după una sau două linii de tratament care vizează VEGF.	1b
Axitinib, cabozantinib sau lenvatinib pot fi administrate în continuare dacă reacțiile adverse imunologice determină încetarea tratamentului cu axitinib plus pembrolizumab, cabozantinib plus nivolumab sau lenvatinib plus pembrolizumab.	4
Pacienții care nu primesc cele patru doze complete de ipilimumab din cauza toxicității trebuie să continue monoterapia cu nivolumab, dacă este sigur și fezabil.	4
Tratamentul după progresie poate fi justificat, dar necesită o examinare atentă și sprijinul unei echipe multidisciplinare de experți.	1b

Nivolumab plus ipilimumab a fost asociat cu 46% toxicitate de gradul 3-4 și 1,5% decese legate de tratament. Terapiile imune cu inhibitori de tirozin kinază au fost asociate cu o toxicitate de gradul 3-5, care a variat între 61-72% și 1% din decesele legate de tratament.	1b
---	----

Recomandări	Nivel de încredere
<i>Pacienți fără expunere anterioară la tratament</i>	
Se recomandă tratament cu combinații PD1 în centrele cu experiență.	Scăzut
Se recomandă fie nivolumab plus ipilimumab, pembrolizumab plus axitinib sau lenvatinib plus pembrolizumab, fie nivolumab plus cabozantinib pacienților fără expunere la tratament cu boală cu risc intermediar sau scăzut conform IMDC.	Ridicat
Se recomandă fie pembrolizumab plus axitinib sau lenvatinib plus pembrolizumab, fie nivolumab plus cabozantinib pacienților fără expunere la tratament cu boală cu grup de risc favorabil conform IMDC.	Scăzut
Se recomandă sunitinib sau pazopanib pacienților fără expunere la tratament cu grup risc favorabil conform IMDC.	Scăzut
Se recomandă administrarea sunitinib sau pazopanib pacienților cu CCRm-cc fără expunere la tratament din orice grup de risc IMDC, care nu sunt eligibili pentru a primi sau nu tolerează terapia cu ICI.	Ridicat
Se recomandă administrarea cabozantinib pacienților fără expunere la tratament cu m-ccRCC cu grup de risc intermediar și nefavorabil, care nu sunt eligibili pentru a primi sau nu tolerează terapia cu ICI.	Ridicat*

Pacienții care nu primesc cele patru doze complete de ipilimumab din cauza toxicității, este recomandat să continue monoterapia cu nivolumab. Pentru reexpunerea la terapie combinată este necesar sprijin de specialitate.	Scăzut
Secvențierea terapiei sistemice	
Se recomandă secvențierea terapiei sistemice în tratamentul mRCC.	Ridicat
Se recomandă administrarea inhibitorilor de tirozin kinază VEGF ca tratament de linia a doua la pacienții refractari la nivolumab plus ipilimumab sau axitinib plus pembrolizumab sau cabozantinib plus nivolumab sau lenvatinib plus pembrolizumab.	Scăzut
Se recomandă secvențierea agenților neutilizați ca terapie de linia a doua (nivolumab sau cabozantinib) pentru terapie de linia a treia.	Scăzut
Se va propune administrarea nivolumab sau cabozantinib la pacienții care au primit în prima linie doar terapie țintită VEGF.	Ridicat
Tratamentul după progresie poate fi justificat, dar necesită o examinare atentă și sprijinul unei echipe multidisciplinare de experți.	Scăzut
Nu se vor expune din nou pacienții care au întrerupt tratamentul cu ICI din cauza toxicității fără îndrumare și sprijin de specialitate din partea unei echipe multidisciplinare.	Ridicat

** Deși această concluzie se bazează pe un studiu randomizat de fază II, cabozantinib (scăzut) pare cel puțin la fel de eficient ca sunitinib la această populație. Aceste date au justificat aceeași recomandare în circumstanțe excepționale.*

IMDC = International Metastatic RCC Database Consortium.

Figura 1: Recomandări actualizate ale Ghidurilor EAU pentru tratamentul de primă linie al m-ccRCC

	Standard de tratament	Alternativă la pacienții care nu pot primi sau nu tolerează inhibitori ai punctelor de control imun
Grup de risc favorabil conform IMDC	nivolumab/cabozantinib [1b] pembrolizumab/axitinib [1b] pembrolizumab/lenvatinib [1b]	sunitinib* [1b] pazopanib* [1b]
Grup de risc intermediar și nefavorabil conform IMDC	nivolumab/cabozantinib [1b] pembrolizumab/axitinib [1b] pembrolizumab/lenvatinib [1b] nivolumab/ipilimumab [1b]	cabozantinib* [2a] sunitinib* [1b] pazopanib* [1b]

IMDC = International Metastatic RCC Database Consortium.

*pazopanib numai pentru boala cu risc intermediar.

[1b] = pe baza unui studiu clinic randomizat și controlat de fază III. [2a] = pe baza unui studiu clinic randomizat și controlat de fază II*

Figura 2: Recomandări ale Ghidurilor EAU pentru linii ulterioare de tratament

	Standard de tratament	Alternativă
IO administrată anterior	Orice terapie care vizează VEGF care nu a fost utilizată anterior în combinație cu IO [4]	
TKI administrat anterior	nivolumab [1b] cabozantinib [1b]	axitinib [2b]

IO = imunoterapie; TKI = inhibitori de tirozin kinază; VEGF = factor de creștere al endoteliului vascular.

[1b] = pe baza unui studiu clinic randomizat și controlat de fază III.

[2b] = analiză de subgrup în cadrul unui studiu clinic randomizat și controlat de fază III.

[4] = opinia experților.

Terapia pentru tumorile renale cu caracteristici sarcomatoide

Terapia combinată cu inhibitori ai punctelor de control imun a fost superioară sunitinibului în ceea ce privește PFS și SG într-o analiză de subset a unui studiu care a inclus pacienți cu ccRCC și diferențiere sarcomatoidă.

Recomandare	Nivel de încredere
Se recomandă terapie combinată cu inhibitori ai punctelor de control imun pentru m-ccRCC avansat cu caracteristici sarcomatoide.	Scăzut

Terapie pentru RCCmetastatic non-cc

În cazul m-non-ccRCC, atât inhibitorii mTOR, cât și terapiile care vizează VEGF au o activitate limitată. Există o tendință nesemnificativă de îmbunătățire a rezultatelor oncologice pentru sunitinib în comparație cu everolimus.

Recomandare	Nivel de încredere
Se recomandă tratament cu sunitinib pacienților diagnosticați cu alte subtipuri de non-ccRCC decât RCC papilar.	Scăzut

Terapie pentru RCCm papilar

Rezumat al dovezilor	LE
Cabozantinib a îmbunătățit PFS față de sunitinib la pacienții cu pRCC avansat fără teste moleculare suplimentare.	2a
Savolitinib a îmbunătățit PFS față de sunitinib la pacienții cu pRCC avansat indus de MET.	2a

Pembrolizumab a oferit o supraviețuire generală SG mediană pe termen lung în cadrul unui studiu cu un singur braț în subgrupul pRCC.	2a
--	----

Recomandări	Nivel de încredere
Se propune cabozantinib pentru pacienții cu RCC papilar (pRCC) pe baza unui studiu clinic intervențional randomizat și controlat pozitiv.	Scăzut
Se recomandă monoterapie cu pembrolizumab sau lenvatinib plus pembrolizumab sau nivolumab plus cabozantinib pentru pacienții cu pRCC pe baza unor studii de mici dimensiuni, cu un singur braț.	Scăzut

Tratamentul variantelor histologice rare

Carcinom medular renal

Carcinomul medular renal este unul din cele mai agresive RCC. Majoritatea pacienților (aprox. 67%) se prezintă cu boală metastatică. Din cauza naturii infiltrative și epicentrului medular, NR este preferată în detrimentul NP chiar și în stadiul incipient al bolii. Carcinomul medular renal este refractar la monoterapii precum TKI și inhibitori mTOR. Tratamentele sistemice de bază sunt regimurile combinate citotoxice care produc răspunsuri parțiale sau complete la cca. 29% din pacienți. Pacienții ar trebui să fie înrolați în studii clinice, în special după eșecul imunoterapiei de primă linie.

Tumori ereditare – RCC asociat cu boala Von-Hippel-Lindau

Pacienții cu boala Von-Hippel-Lindau dezvoltă adesea RCC și tumori în alte zone și sunt supuși de obicei la mai multe rezecții chirurgicale în timpul vieții. La pacienții care nu necesită o intervenție chirurgicală imediată, un inhibitor de factor 2α inductor de hipoxie (HIF- 2α) a prezentat rezultate

favorabile în ceea ce privește eficacitatea și a fost aprobat de FDA.

RCC recidivat

Recidiva locală la nivelul rinichiului operat poate apărea fie după NP, fie după terapia ablativă. După NR sau abordurile terapeutice de conservare, recidiva poate apărea în loja renală sau la nivel regional, de exemplu, tromboză tumorală venoasă sau metastaze ganglionare retroperitoneale. Recidiva locală izolată în loja renală după NR este rară.

Rezeecția chirurgicală completă a recidivei locale poate aduce beneficii pentru pacienți. Când rezeecția chirurgicală completă nu este fezabilă din cauza creșterii avansate a tumorii și a durerii, pot fi luate în considerare tratamentele paliative, inclusiv radioterapia, precum și terapia sistemică.

Recomandare	Nivel de încredere
Se recomandă excizia recidivei locale atunci când este posibil din punct de vedere tehnic și după ce s-au pus în balanță caracteristicile de prognostic negativ, comorbiditățile și speranța de viață a pacientului.	Scăzut

Monitorizare postoperatorie

Scopul supravegherii este de a detecta fie recidiva locală, fie boala metastatică, în timp ce pacientul este încă curabil din punct de vedere chirurgical. Supravegherea după tratamentul pentru RCC îi permite urologului să evalueze:

- complicațiile postoperatorii;
- funcția renală;
- recidiva locală;
- tumora renală metacronă;
- dezvoltarea metastazelor.

În funcție de disponibilitatea unor noi tratamente eficiente, ar putea fi necesare programe de urmărire mai intensive, în special pentru că există o rată mai mare de recidivă locală după crioterapie și ablație prin radiofrecvență. În prezent, nu există un standard bazat pe dovezi pentru urmărirea pacienților cu RCC sau pentru durata optimă de urmărire. În Tabelul 2 este redat un exemplu de algoritm de supraveghere care monitorizează pacienții după tratamentul pentru RCC și care ia în considerare nu doar profilul de risc al pacientului, ci și eficacitatea tratamentului. Pentru pacienții cu boală metastatică, este indicată monitorizarea individualizată.

La pacienții tineri pe care îi îngrijorează expunerea la radiații sau evaluările CT frecvente, IRM poate fi oferită ca alternativă pentru imagistica de urmărire.

Tabelul 2: Program de supraveghere propus în urma tratamentului pentru RCC, luând în considerare profilul de risc al pacientului și eficacitatea tratamentului (opinie de specialitate [LE: 4])

Profil de risc (*)	Urmărire oncologică după data intervenției chirurgicale								
	3 luni	6 luni	12 luni	18 luni	24 luni	30 luni	36 luni	>3 ani	>5 ani (opțional)
Risc scăzut de recidivă	-	CT	-	CT	-	CT	-	CT la fiecare doi ani	-
Risc intermediar de recidivă	-	CT	CT	-	CT	-	CT	CT o dată pe an	CT la fiecare doi ani
Risc ridicat de recidivă	CT	CT	CT	CT	CT	-	CT	CT o dată pe an	CT la fiecare doi ani

*Scor Leibovich 0-2 / 3-5 / ≥ 6 ; pentru CCR non-cc: pT1NX-0, grad 1-2 / pT1b, grad 3-4 / vs. risc ridicat: pT2-4, grad 1-4 sau

pT oricare, N1, grad 1-4. CT = tomografie computerizată a toracelui și a abdomenului, alternativ se poate folosi imagistica prin rezonanță magnetică pentru abdomen; US = ultrasonografie a abdomenului, rinichilor și a lojei renale.

Rezumatul dovezilor și recomandările pentru supravegherea după NR sau NP sau terapii ablativă în RCC

Rezumat al dovezilor	LE
Urmărirea funcțională după tratamentul curativ pentru RCC este utilă pentru a preveni deteriorarea funcției renale și cardiovasculare.	4
Urmărirea oncologică poate detecta recidiva locală sau prezența metastazelor când pacientul este încă curabil din punct de vedere chirurgical.	4
După chirurgia de conservare a nefronilor (NSS), există un risc crescut de recidivă pentru tumorile mai mari (>7 cm) sau când există margine chirurgicală pozitivă.	3
Pacienții aflați în urmărire au o SG mai bună decât pacienții care nu sunt urmăriți.	3
Modelele de prognostic oferă o stratificare a riscului de recidivă a RCC pe baza caracteristicilor TNM și histologice.	3
În modelele de prognostic, riscul de deces neasociat cu RCC îl depășește pe cel de recidivă a RCC sau de deces asociat la pacienții cu grup de risc nefavorabil.	3
Estimarea speranței de viață este fezabilă și poate ajuta la consilierea pacienților cu privire la durata urmăririi.	4

Recomandări	Nivel de încredere
Urmărirea după tratamentul RCC localizat se va baza pe riscul de recidivă.	Ridicat

Stratificarea riscului de recidivă se va baza pe modele validate specifice subtipului, cum ar fi scorul Leibovich pentru ccRCC sau sistemul integrat de stadializare al Universității din California Los Angeles pentru non-ccRCC.	Scăzut
--	--------

Se intensifică urmărirea pacienților după chirurgia de conservare a nefronilor (NSS) pentru tumori >7 cm sau la pacienții cu o margine chirurgicală pozitivă.	Scăzut
Se în considerare întreruperea urmăririi când riscul de deces din alte cauze este de două ori mai mare față de riscul de recidivă a RCC.	Scăzut

SSIGN = scorul (Mayo Clinic) bazat pe stadiu, dimensiune, grad și necroză.

Această scurtă broșură se bazează pe Ghidurile EAU mai cuprinzătoare (ISBN 978-94-92671-19-6), disponibile pe website-ul EAU: <http://www.uroweb.org/guidelines/>.