

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

(Ενημέρωση Απρίλιος 2010)

B. Ljungberg (πρόεδρος), D.C. Hanbury, M. Hora, M.A. Kuczyk,
A.S. Merseburger, P.F.A. Mulders, J-J. Patard, I.C. Sinescu

Eur Urol 2001 Sep;40(3):252-5
Eur Urol 2007 Jun;51(6):1502-10

Εισαγωγή

Το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC) αντιπροσωπεύει το 2-3% όλων των καρκίνων με τη μεγαλύτερη επίπτωση να απαντάται στις αναπτυγμένες χώρες. Μέχρι πρότινος στην Ευρώπη υπήρχε μια ετήσια αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του νεφρού περίπου στο 2%, με εξαίρεση τη Δανία και τη Σουηδία.

Ο αυξημένος αριθμός των τυχαία διαγνωσθέντων καρκίνων του νεφρού αποδίδεται στην ευρεία χρήση απεικονιστικών μεθόδων όπως είναι το υπερηχογράφημα (U/S) και η αξονική τομογραφία (CT). Επιπρόσθετα, τα τελευταία δέκα έτη η θνητότητα από RCC έχει σταθεροποιηθεί ή και μειωθεί σε ορισμένες Ευρωπαϊκές χώρες. Το RCC εμφανίζεται συνήθως στη 6η και 7η δεκαετία της ζωής, σε μια αναλογία ανδρών – γυναικών (1,5:1). Στους αιτιολογικούς παράγοντες της νόσου ανήκουν ο τρόπος ζωής, όπως το κάπνισμα καθώς επίσης η παχυσαρκία και η υπέρταση. Η πιο αποτελεσματική προφύλαξη είναι η αποφυγή του καπνίσματος και της παχυσαρκίας.

Διάγνωση και ταξινόμηση

Περισσότερα από 50% των RCC διαγιγνώσκονται τυχαία. Τα ασυμπτωματικά RCC είναι γενικά μικρότερα και χαμηλού σταδίου. Πολλά RCC παραμένουν ασυμπτωματικά και απηλάφητα μέχρι και το τελικό στάδιο κατά τη φυσική εξέλιξη της νόσου. Η κλασική τριάδα οσφυϊκού πόνου, μακροσκοπικής αιματουρίας και ψηλαφητής μάζας στην κοιλιά, σπάνια εμφανίζονται (6-10%). Στα κλινικά συμπτώματα περιλαμβάνονται η μακροσκοπική αιματουρία, η ψηλαφητή μάζα, η αρχόμενη κισσοκίλη, τα οιδήματα των κάτω άκρων, τα οποία θα πρέπει να εγείρουν την κλινική υποψία για RCC και να οδηγήσουν σε απεικονιστικό έλεγχο.

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα όπως, αρτηριακή υπέρταση, απώλεια βάρους, πυρετός νευρομυοπάθεια, αναιμία, ερυθροκυττάρωση, αμιλοείδωση, αυξημένη ΤΚΕ (Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών) και ηπατική δυσλειτουργία, εμφανίζονται σε ποσοστό 20-30% των ασθενών με RCC. Περίπου 20-30% των ασθενών διαγιγνώσκονται με συμπτώματα που αποδίδονται σε μεταστατική νόσο.

Η συνολική νεφρική λειτουργία πρέπει πάντοτε να εκτιμάται. Ασθενείς με οποιαδήποτε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας πρέπει να υποβάλλονται σε απεικόνιση των νεφρών και συνολική εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας έτσι ώστε να ληφθούν θεραπευτικές αποφάσεις.

Σύστημα ταξινόμησης

Συστίνεται η κατά TNM (Tumor- Node- Metastasis) ταξινόμηση (UICC, 2009).

Πίνακας Ι: Σύστημα ταξινόμησης κατά TNM (Tumor-Node-Metastasis)

T Πρωτοπαθής όγκος

TX Όγκος που δεν μπορεί να εκτιμηθεί

T0 Όγκος που δεν μπορεί αποδειχθεί

T1 Όγκος ≤ 7 cm που περιορίζεται στον νεφρό

T1a Όγκος ≤ 4 cm που περιορίζεται στον νεφρό

T1b Όγκος > 4 cm αλλά ≤ 7 cm

T2 Όγκος > 7 cm που περιορίζεται στον νεφρό

T2a όγκος > 7 cm αλλά ≤ 10 cm

T2b όγκος > 10 cm που περιορίζεται στον νεφρό

T3 Όγκος που επεκτείνεται στη νεφρική φλέβα ή το περινεφρικό λίπος αλλά δεν εκτείνεται πέραν της περιτονίας του Gerota ή στο σύστοιχο επινεφρίδιο

T3a: Όγκος που μακροσκοπικά επεκτείνεται στη νεφρική φλέβα ή στους τμηματικούς κλάδους αυτής ή όγκος που διηθεί το περινεφρικό και/ή το παραπνευλικό λίπος αλλά δεν εκτείνεται πέραν της περιτονίας του Gerota

T3b: Όγκος που μακροσκοπικά επεκτείνεται στην κάτω κοίλη φλέβα πάνω από το διάφραγμα

T3c: Όγκος που μακροσκοπικά επεκτείνεται στην κάτω κοίλη φλέβα ή στο τοίχωμα αυτής πάνω από το διάφραγμα ή που διηθεί το τοίχωμα αυτής.

T4 Όγκος που επεκτείνεται πέραν της περιτονίας του Gerota ή διηθεί κατ' επέκταση το σύστοιχο επινεφρίδιο

N Περιφερικοί λεμφαδένες

NX Δεν μπορούν να εκτιμηθούν

N0 Απουσία μεταστάσεων στους περιφερικούς λεμφαδένες

N1 Μετάσταση σε ένα περιφερικό λεμφαδένα

N2 Μετάσταση σε περισσότερους από ένα περιφερικούς λεμφαδένες

- M Απομακρυσμένες μεταστάσεις
- M0 Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
- M1 Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων

Για ερωτήσεις ή βοήθεια σχετικά με την κατάταξη TNM επισκεφθείτε το <http://www.uicc.org/tnm>.

Ιστοπαθολογική ταξινόμηση

Για τον καθορισμό του βαθμού της ατυπίας του πυρήνα των καρκινικών κυττάρων (nuclear grade), χρησιμοποιείται το σύστημα ταξινόμησης κατά Fuhrman. Η πιο επιθετική μορφή καθορίζει το βαθμό της πυρηνικής ατυπίας κατά Fuhrman. Το RCC περιλαμβάνει τέσσερις τύπους με γενετικές και ιστολογικές διαφορές. Αυτοί είναι: το διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα (cRCC, 80-90%), το θηλώδες (pRCC, 10-15%), το χρωμόφοβο αδενοκαρκίνωμα του νεφρού (chRCC 4-5%), και το καρκίνωμα των αθροιστικών σωληναρίων (1%). Γενικά, οι διαφορετικοί τύποι του RCC έχουν ξεχωριστή κλινική συμπεριφορά και ανταπόκριση στη θεραπεία.

Συστήνεται ο παραπάνω διαχωρισμός και ταξινόμηση κατά Fuhrman. Τελευταία έχουν δημιουργηθεί διάφορα ολοκληρωμένα προγνωστικά συστήματα και νομογράμματα που συνδυάζουν τους σχετικούς παράγοντες κινδύνου για το RCC. Τα νομογράμματα αυτά μπορεί να αποδειχτούν χρήσιμα στην πρόβλεψη της επιβίωσης και έτσι στον εξατομικευμένο σχεδιασμό της παρακολούθησης των ασθενών με RCC. Οι μοριακοί δείκτες και το γονιδιακό προφίλ εμφανίζονται υποσχόμενα σαν μέθοδοι πρόγνωσης της επιβίωσης αλλά δεν μπορούν να συστηθούν στην καθημερινή κλινική πράξη ακόμα.

Άλλοι όγκοι του νεφρού

Οι κοινοί τύποι του νεφροκυτταρικού καρκίνου αποτελούν το 85-90% των κακοήθων όγκων του νεφρού. Το υπόλοιπο 10-15% των νεφρικών όγκων περιλαμβάνει μια σειρά σπάνιων καρκινωμάτων, μια ομάδα αταξι-

νόμιπων καρκινωμάτων και αρκετούς καλοήθης όγκους του νεφρού.

- Εκτός από τα αγγειομυλιπόματα, οι περισσότεροι από αυτούς τους όγκους δεν μπορούν να διαφοροδιαγνωσθούν από το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα ακτινολογικά και έτσι πρέπει να αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο που αντιμετωπίζεται το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα.
- Οι κύστεις νεφρού με κατάταξη Bosniak \geq III πρέπει να θεραπεύονται χειρουργικά.
- Στα επιβεβαιωμένα με βιοψία ογκοκυττώματα, η παρακολούθηση μπορεί να αποτελέσει επιλογή.
- Σε αγγειομυλιπόματα $>4\text{cm}$ πρέπει να αναλογιστούμε θεραπεία (χειρουργείο, θερμική εξαχνωση, επιλεκτικός αρτηριακός εμβολισμός). Εάν είναι δυνατόν πρέπει να επιλέγεται τεχνική διάσωσης νεφρού.
- Δεν υπάρχει σταθερό ογκολογικό πρόγραμμα για προχωρημένους σπάνιους όγκους του νεφρού.

Απεικονιστικός έλεγχος του RCC

Ο έλεγχος αυτός περιλαμβάνει την αξονική τομογραφία (CT) πριν και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού μέσου. Με την εξέταση αυτή τεκμηριώνεται η διάγνωση του RCC και παρέχονται πληροφορίες για τη λειτουργία και τη μορφολογία του ετερόπλευρου νεφρού, για την έκταση του όγκου (την εξωνεφρική επέκταση, τη διήθηση της νεφρικής φλέβας, καθώς επίσης και για τη διόγκωση των λεμφαδένων και των επινεφριδίων). Το κοιλιακό υπερηχογράφημα και η μαγνητική τομογραφία (MRI), είναι εναλλακτικές μέθοδοι της CT. Το υπερηχογράφημα με τη χρήση ενισχυτικής ουσίας μπορεί να βοηθήσει σε ορισμένες περιπτώσεις. Το MRI μπορεί να προτιμηθεί σε ασθενείς με πιθανή φλεβική διήθηση ή αλλεργία σε ενδοφλέβια σκιαγραφικά. Η CT θώρακος είναι η πιο ακριβής μέθοδος που βοηθάει στη σταδιοποίηση, αλλά η ακτινογρα-

φία θώρακος δεν θα πρέπει να παραλείπεται. Οι όγκοι του νεφρού μπορούν να διαχωριστούν απεικονιστικά σε συμπαγείς ή κυστικούς. Για τη διερεύνηση των συμπαγών όγκων είναι απαραίτητη η σκιαγράφιση για τη διαφοροδιάγνωση των κακοήθων όγκων. Για την αξιολόγηση των κυστικών όγκων μπορεί να χρησιμοποιείται το σύστημα Bosniak.

Άλλες διαγνωστικές τεχνικές (σπινθηρογράφημα των οστών, η MRI, η CT εγκεφάλου) πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε επιλεγμένους ασθενείς, όταν αυτές ενδείκνυνται, με βάση τα κλινικά συμπτώματα ή τα εργαστηριακά ευρήματα. Η εκλεκτική αγγειογραφία της νεφρικής αρτηρίας, και η φλεβογραφία της κάτω κοίλης φλέβας έχουν περιορισμένο ρόλο στη διαχείριση ορισμένων ασθενών με όγκο στο νεφρό. Η πραγματική αξία του PET scan στη διάγνωση και την παρακολούθηση ασθενών με νεφροκυτταρικό καρκίνωμα δεν έχει καθοριστεί ακόμα. Σε ασθενείς με οποιοδήποτε σημείο επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας πρέπει να γίνεται σπινθηρογράφημα νεφρών και πλήρης νεφρολογικός έλεγχος έτσι ώστε να εκτιμηθεί η ανάγκη διατήρησης της νεφρικής λειτουργίας.

Βιοψία Νεφρού

Ολοένα και αυξάνονται οι ενδείξεις για βιοψία νεφρού, όπως στις θεραπείες εξάχνωσης του όγκου και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ενεργό παρακολούθηση ή συστηματική θεραπεία χωρίς προηγούμενο αποτέλεσμα βιοψίας. Η βιοψία έχει επιδείξει υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία στην ανάδειξη κακοήθειας αλλά 20% των βιοψιών είναι μη διαγνωστικές. Η διαδερμική βιοψία σπανίως είναι απαραίτητη σε μεγάλους νεφρικούς όγκους προγραμματισμένους για νεφρεκτομή εφόσον δεν πρόκειται να αλλάξει τη θεραπεία. Η βιοψία λεπτής βελόνης έχει πολύ περιορισμένο ρόλο σε ασθενείς με νεφρικούς όγκους.

Κατευθυντήριες οδηγίες για την αρχική αντιμετώπιση του RCC

Μέχρι πρόσφατα, η ριζική νεφρεκτομή θεωρείτο η θεραπεία εκλογής με σκοπό την ίαση για τον εντοπισμένο καρκίνο του νεφρού.

Για μικρά εντοπισμένα RCC συστήνεται συντηρητικότερη χειρουργική επέμβαση (nephron-sparing surgery) - μερική νεφρεκτομή, και η ριζική νεφρεκτομή συστήνεται μόνο σε ασθενείς με εντοπισμένο RCC που δεν είναι κατάλληλοι για μερική νεφρεκτομή λόγω τοπικά προχωρημένης νόσου ή επειδή η θέση του όγκου καθιστά τεχνικά αδύνατη τη μερική νεφρεκτομή καθώς και όταν η γενική κατάσταση του ασθενούς δεν επιτρέπει τη μερική νεφρεκτομή. Η ολική εκτομή του όγκου είτε ανοικτά είτε λαπαροσκοπικά προσφέρει λογικές πιθανότητες ίασης.

Εάν δεν υπάρχει ένδειξη στην προεγχειρητική απεικόνιση δεν ενδείκνυται η επινεφριδεκτομή. Η λεμφαδεκτομή πρέπει να περιορίζεται σε διαγνωστική για σταδιοποίηση εφόσον δεν βελτιώνει την επιβίωση. Σε ασθενείς με καρκινικό θρόμβο χωρίς μεταστάσεις η πρόγνωση βελτιώνεται μετά από νεφρεκτομή και θρομβεκτομή.

Ο εμβολισμός του πρωτοπαθούς όγκου ενδείκνυται σε ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται χειρουργική εκτομή του όγκου, σε μακροσκοπική αιματοουρία απόρροια του όγκου ή σε έκδηλο πόνο τοπικά, καθώς επίσης και πριν από την εκτομή μεγάλων σκελετικών μεταστάσεων. Δεν υπάρχει σαφές όφελος από εμβολισμό του όγκου πριν τη ριζική νεφρεκτομή.

Μερική νεφρεκτομή (Nephron-sparing surgery)

Στις απόλυτες ενδείξεις για μερική νεφρεκτομή περιλαμβάνεται ο καρκίνος σε μονήρη νεφρό ανατομικό ή λειτουργικό και ο αμφοτερόπλευρος νεφρικός καρκίνος.

Σχετικές ενδείξεις είναι η μειωμένη λειτουργικότητα του ετερόπλευρου νεφρού, η ύπαρξη συστηματικής νόσου η οποία μπορεί στο μέλλον να επιβαρύνει τη λειτουργία του εναπομένου νεφρού και κληρονομήσιμες μορφές RCC που δυνητικά αναπτύσσουν όγκο στον ετερόπλευρο νεφρό. (v.Von Hippel - Lindau).

Εντοπισμένο μονόπλευρο RCC με υγιές ετερόπλευρο νεφρό είναι ένδειξη για εκλεκτική θεραπεία

Η συντηρητική χειρουργική επέμβαση στην αντιμετώπιση του εντοπισμένου καρκίνου του νεφρού όταν πραγματοποιείται υπό προϋποθέσεις, είναι εξίσου αποτελεσματική με τη ριζική νεφρεκτομή. Ακόμη και επιλεγμένοι ασθενείς με όγκο >7εκ που υποβλήθηκαν σε μερική νεφρεκτομή εμφάνισαν συγκρίσιμα αποτελέσματα σε σχέση με τη ριζική νεφρεκτομή. Αν γίνει πλήρης εκτομή του όγκου, το πάχος του χειρουργικού ορίου (> 1mm) δεν επηρεάζει την πιθανότητα τοπικής υποτροπής. Αν RCC μεγαλύτερων διαστάσεων αντιμετωπιστούν με μερική νεφρεκτομή η παρακολούθηση θα πρέπει να είναι πιο εντατική, λόγω του αυξημένου κινδύνου ενδονεφρικής υποτροπής.

Λαπαροσκοπική ριζική και μερική νεφρεκτομή

Η λαπαροσκοπική νεφρεκτομή έχει πλέον καθιερωθεί σαν χειρουργική μέθοδος και εμφανίζει μικρότερη νοσηρότητα σε σχέση με την ανοικτή ριζική νεφρεκτομή. Οι ίδιες αρχές της χειρουργικής ογκολογίας ακολουθούνται και στη λαπαροσκοπική νεφρεκτομή είτε αυτή πραγματοποιείται οπισθοπεριτοναϊκά είτε διαπεριτοναϊκά. Η λαπαροσκοπική ριζική νεφρεκτομή σήμερα συστήνεται ως θεραπεία για T1-2 RCC που δεν μπορούν να υποβληθούν σε μερική νεφρεκτομή και τα αποτελέσματα δείχνουν συγκρίσιμα ποσοστά επιβίωσης σε σχέση με την ανοικτή μέθοδο. Η λαπαροσκοπική ριζική νεφρεκτομή δεν πρέπει να

γίνεται σε ασθενείς με όγκους T1 με ένδειξη μερικής νεφρεκτομής. Η λαπαροσκοπική νεφρεκτομή αναμένεται να διαδοθεί ευρέως ως θεραπευτική επιλογή και πρέπει να εκτελείται από εξειδικευμένα κέντρα.

Η λαπαροσκοπική μερική νεφρεκτομή θα μπορούσε να αποτελέσει μία εναλλακτική μέθοδο αντί της ανοικτής σε επιλεγμένους ασθενείς και σε έμπειρα χέρια.

Η απόλυτη ένδειξη για την εφαρμογή αυτής της τεχνικής είναι ένας μικρός περιφερικός όγκος στον νεφρό. Η τεχνική αυτή μειονεκτεί σε σχέση με την ανοικτή μερική νεφρεκτομή επειδή απαιτεί μεγαλύτερο διάστημα ισχαιμίας και γιατί παρουσιάζει αυξημένες διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιπλοκές. Επίσης έχει υψηλότερα ποσοστά επιπλοκών. Παρ' όλα αυτά έχει συγκρίσιμα ογκολογικά αποτελέσματα. Η ρομποτικά υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική μερική νεφρεκτομή έχει εισαχθεί αλλά χρήζει περαιτέρω αξιολόγησης.

Πίνακας 2: Συστάσεις 2010 για την αρχική χειρουργική αντιμετώπιση του RCC σύμφωνα με το στάδιο T

Στάδιο	Είδος επέμβασης	
T1	Μερική νεφρεκτομή	Ανοικτή
		Λαπαροσκοπική
	Ριζική νεφρεκτομή	Λαπαροσκοπική
		Ανοικτή
T2	Ριζική νεφρεκτομή	Λαπαροσκοπική
		Ανοικτή
	Μερική νεφρεκτομή	
T3, T4	Ριζική νεφρεκτομή	Ανοικτή
		Λαπαροσκοπική

Συμπέρασμα: Η ριζική νεφρεκτομή, κατά προτίμηση λαπαροσκοπική, συστήνεται για ασθενείς με εντοπισμένο RCC που δεν μπορούν να υποβληθούν σε μερική νεφρεκτομή. Η ανοικτή μερική νεφρεκτομή παραμένει η προτεινόμενη θεραπεία. Λαπαροσκοπική μερική νεφρεκτομή πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε κέντρα με την ανάλογη εμπειρία.

Εναλλακτική θεραπεία του RCC-ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές

Η εφαρμογή ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών όπως είναι η διαδερμική εφαρμογή ραδιοσυχνότητας (Percutaneous radiofrequency (RF) ablation), η κρυοθεραπεία (Cryoablation), η χρήση μικροκυμάτων (Microwave ablation) και οι υψηλής συχνότητας εστιασμένοι υπέρηχοι (High-intensity focused ultrasound ablation-HIFU), έχουν προταθεί ως εφικτές εναλλακτικές προτάσεις. Πιθανά πλεονεκτήματα αυτών των τεχνικών είναι η μικρότερη νοσηρότητα, ο μικρός χρόνος νοσηλείας και η θεραπεία ασθενών υψηλού κινδύνου στους οποίους αντενδείκνυται το χειρουργείο.

Συστάσεις
Σταθερή σύσταση
Εναλλακτικά σε κέντρα με εμπειρία
Σε ασθενείς ακατάλληλους για μερική νεφρεκτομή
Εναλλακτικά σε ασθενείς ακατάλληλους για μερική νεφρεκτομή
Σταθερή σύσταση
Επαρκές και προτεινόμενο αλλά έχει μεγαλύτερη θνησιμότητα
Συνιστάται σε επιλεγμένους ασθενείς σε κέντρα με εμπειρία
Σταθερή σύσταση
Συνιστάται σε επιλεγμένους ασθενείς

Έτσι τέτοιες πειραματικές τεχνικές μπορεί να προταθούν σε επιλεγμένους ασθενείς με μικρό όγκο, τυχαία ευρισκόμενο, με εντόπιση στη φλοιώδη μοίρα του νεφρού, σε ηλικιωμένους ασθενείς, σε ασθενείς με γενετική προδιάθεση στην ανάπτυξη πολλαπλών όγκων, σε ασθενείς μονόνεφρους με RCC καθώς επίσης και σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρο RCC. Το ογκολογικό αποτέλεσμα της κρυοθεραπείας και της χρήσης μικροκυμάτων που είναι οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες πρέπει να καθοριστεί. Με τα έως τώρα δεδομένα, η κρυοθεραπεία όταν εφαρμόζεται λαπαροσκοπικά έχει τα μικρότερα ποσοστά υποτροπών και επανεπέμβασης σε σχέση με τη χρήση μικροκυμάτων. Και οι δύο τεχνικές έχουν υψηλότερα ποσοστά υποτροπών σε σχέση με τη μερική νεφρεκτομή. Τα ποσοστά επιτυχίας και οι επιπλοκές μετά την εφαρμογή των παραπάνω τεχνικών θα πρέπει να ερευνηθούν περαιτέρω με κλινικές μελέτες.

Ανοσοθεραπεία

Η χορήγηση ανοσοθεραπείας μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου, ιδίως σε ασθενείς με T3 RCC. Η ανοσοθεραπεία με κυτοκίνες δεν έχει βελτιώσει την επιβίωση μετά από νεφρεκτομή. Στην παρούσα φάση, 3 τυχαιοποιημένες παγκόσμιες μελέτες βρίσκονται στη φάση III. Εκτός από κάποιες κλινικές μελέτες, δεν υπάρχει ένδειξη ανοσοθεραπείας μετά από τη νεφρεκτομή.

Μεταστατικό Αδενοκαρκίνωμα του Νεφρού (mRCC)-Χειρουργική Θεραπεία

Η νεφρεκτομή (του αρχικού όγκου) είναι θεραπεία ίασης μόνο όταν απομακρύνεται όλο το καρκινικό φορτίο. Για την πλειοψηφία των ασθενών με μεταστατικό RCC η νεφρεκτομή είναι παρηγορητική. Στην μετά ανάλυση δύο τυχαιοποιημένων μελετών που αφορούσε συνδυασμένη θεραπεία (νεφρεκτομή+ανοσοθεραπεία) και μονοθεραπεία (ανοσοθεραπεία), βρέθηκε μια αύξηση στην επιβίωση των ασθενών που υποβλή-

θηκαν στη συνδυασμένη θεραπεία. Η νεφρεκτομή συστήνεται σε αυτούς που είναι σε καλή γενική κατάσταση σε συνδυασμό με την ιντερφερόνη α (IFN- α). Όσον αφορά στη στοχευμένη χημειοθεραπεία, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για το εάν χρειάζεται επέμβαση μείωσης καρκινικού φορτίου πριν ή μετά τη θεραπεία. Παρά την έλλειψη δεδομένων, η επέμβαση για μείωση του καρκινικού φορτίου συστήνεται όταν είναι εφικτή.

Η οριστική απομάκρυνση των μεταστατικών εστιών βελτιώνει την πρόγνωση. Σε ασθενείς με σύγχρονες μεταστάσεις, η μεταστασεκτομή εκτελείται όπου το επιτρέπει και η γενική κατάσταση του ατόμου.

Μεταστασεκτομή εκτελείται σε ασθενείς με υπολειμματικές μεταστατικές εστίες ή με μεταστατικές εστίες που προηγουμένως ανταποκρίνονταν σε ανοσοθεραπεία.

Ακτινοθεραπεία

Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις η ακτινοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει ύφεση της συμπτωματολογίας από τις μεταστάσεις στον εγκέφαλο και στα οστά του mRCC.

Συστηματική θεραπεία για το RCC

Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία γενικά θεωρείται αναποτελεσματική σε ασθενείς με RCC.

Ανοσοθεραπεία

Τα υπάρχοντα δεδομένα εμφανίζουν την ανοσοθεραπεία με ιντερφερόνη α (IFN- α) ευεργετική μόνο για περιορισμένο αριθμό ασθενών. Αφορά αυτούς που είναι σε καλή γενική κατάσταση δεν εμφανίζουν πρόοδο της νόσου για τουλάχιστον ένα (1) έτος από την αρχική διάγνωση και αν υπάρχει μετάσταση αυτή να είναι πνευμονική μετάσταση.

Τυχαιοποιημένες μελέτες που συγκρίνουν παράγοντες στόχευσης σαν θεραπεία πρώτης γραμμής σε σχέση με την IFN-a, έδειξαν υπεροχή των sunitinib, bevacizumab + IFN-a ή temsirolimus. Μονοθεραπεία με IFN-a αποτελεί περιορισμένη επιλογή.

Εφάπαξ χορήγηση υψηλής δόσης Ιντερλευκίνης-2 (IL-2) θα προκαλέσει ανταπόκριση σε περιορισμένο αριθμό ασθενών, ωστόσο η τοξικότητα της IL-2 είναι σημαντικά υψηλότερη από της IFN-a. Μέχρι σήμερα δεν παρατηρήθηκε καμία υπεροχή στη θεραπεία τόσο με IFN-a, όσο και με IL-2 σε ασθενείς με mRCC. Μόνο οι ασθενείς με mRCC, σε καλή γενική κατάσταση και με τον ιστολογικό τύπο των διαυγών κυττάρων, μπορούν να λάβουν ως ανοσοθεραπεία IL-2 ή IFN-alpha με κλινικό όφελος.

Ο συνδυασμός των κυτοκινών με ή χωρίς συμπληρωματική χημειοθεραπεία δεν βελτιώνει τη συνολική επιβίωση συγκρινόμενη με τη μονοθεραπεία.

Τα κριτήρια MSKCC (Motzer) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση του κινδύνου. Αυτά περιλαμβάνουν τους κάτωθι δείκτες: Karnowsky performance status (<80), χρόνος μεταξύ διάγνωσης και έναρξης θεραπείας με IFN-a (< 12 months), αιμοσφαιρίνη (<φυσιολογική), LDH (>1,5 από το ανώτερο φυσιολογικό όριο) και διορθωμένο ασβέστιο ορού (>φυσιολογικό). Αν παράγοντες κινδύνου =0 τότε χαμηλού κινδύνου, αν 1-2 τότε μετρίου κινδύνου, αν >3 τότε υψηλού κινδύνου.

Αναστολείς της αγγειογένεσης

Τελευταίες εξελίξεις στη μοριακή βιολογία έχουν οδηγήσει στη δημιουργία νέων μορίων για τη θεραπεία του mRCC. Τόσο στο σποραδικό όσο και στο Von Hippel Lindau διαυγοκυτταρικό RCC, βρέθηκε ότι προκαλείται νεοαγγειογένεση του όγκου λόγω της αύξησης του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) και του αυξητικού παρά-

γοντα των αιμοπεταλίων (PDGF) εξαιτίας της ενεργοποίησης του παράγοντα που ενεργοποιείται από την υποξία (HIF) από μια ελαττωματική VHL πρωτεΐνη. Αυτή η διαδικασία συμβάλλει στην ανάπτυξη και εξέλιξη της νόσου. Προς το παρόν, τέσσερα φάρμακα έχουν εγκριθεί στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ για το μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, ενώ και άλλοι παράγοντες έχουν δώσει καλά αποτελέσματα σε τυχαίοποιημένες μελέτες.

Οι αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης (TKIs) αυξάνουν τα ποσοστά επιβίωσης, είτε χρησιμοποιηθούν ως πρώτη είτε ως δεύτερης γραμμής θεραπεία για το mRCC.

- Η sorafenib είναι ένας αναστολέας πολυκινάσης που χορηγείται per os και έχει αποδείξει την αποτελεσματικότητά της ως θεραπεία δεύτερης γραμμής μετά την αποτυχία της συστηματικής ανοσοθεραπείας.
- Η sunitinib είναι αναστολέας της κινάσης της τυροσίνης που χορηγείται per os. Σε μελέτη φάσης III η sunitinib συγκρινόμενη με την IFN-α εμφάνισε μια επιβίωση μεγαλύτερη (11 μήνες) (5 μήνες) σε ασθενείς χαμηλού και μετρίου κινδύνου. Στους ασθενείς που δεν πήραν καμία επιπλέον θεραπεία μετά τη μελέτη, η συνολική επιβίωση της ομάδας της sunitinib ήταν καλύτερη από την ομάδα της IFN-α. (28 μήνες έναντι 14 μηνών).
- Η Pazopanib είναι αναστολέας της κινάσης της τυροσίνης που στοχεύει τους υποδοχείς VEGF and PDGF και c-Kit. Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη της pazopanib ενάντια στο placebo σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία για το mRCC και σε ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με κυτοκίνες, υπήρχε μια σημαντική αύξηση της επιβίωσης από 4,2 σε 9,2 μήνες ενώ παρατηρήθηκε και απόκριση του όγκου στην θεραπεία.

Αντισώματα VEGF

- Η Bevacizumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύει τον VEGF. Μια διπλή τυφλή μελέτη φάσης III έδειξε μια μέση απόκριση στο 31% για αυτούς που έλαβαν συνδυασμό Bevacizumab και IFNa έναντι στο 13% σε αυτούς που έλαβαν μόνο IFNa. Επίσης η επιβίωση αυξήθηκε σημαντικά από 5,4 μήνες σε 10,2 μήνες. Η χρήση της Bevacizumab περιορίστηκε σε ασθενείς χαμηλού και μετρίου κινδύνου.

Οι αναστολείς mTOR που αναστέλλουν το μονοπάτι mTOR δείχνουν καλή αποτελεσματικότητα στο μεταστατικό RCC, σε τύπους RCC εκτός του διαυγοκυτταρικού σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

- Ο temsirolimus είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας mTOR. Μελέτη φάσης III έδειξε μια αυξημένη συνολικά επιβίωση σε ασθενείς με mRCC που ήταν χαμηλού ρίσκου και αντιμετωπίστηκαν με temsirolimus αποκλειστικά, σε αντίθεση με αυτούς που έλαβαν IFN-a.
- Ο Everolimus είναι αναστολέας mTOR που χορηγείται από το στόμα. Μια πρόσφατη μελέτη φάσης III έδειξε μια αύξηση της επιβίωσης σε 4 μήνες από 1,9 στην ομάδα placebo σε ασθενείς που δεν είχαν αποτέλεσμα από προηγούμενη θεραπεία anti-VEGF-R.

Η θέση αυτών των νέων παραγόντων όσον αφορά τη θεραπεία πρώτης ή δεύτερης γραμμής στο mRCC είναι ακόμη υπό διερεύνηση, όπως επίσης και ο συνδυασμός αυτών των παραγόντων μεταξύ τους ή με τις κιτοκίνες ή σε άλλο ανοσοθεραπευτικό μοντέλο. Υπάρχουν μόνο περιορισμένα στοιχεία σχετικά με την επιβίωση και ο ρόλος των ουσιών αυτών παραμένει υπό διερεύνηση. Στην τυχαίοποιημένη μελέτη της sunitinib για τους ασθενείς που πέρασαν από την IFNa στη sunitinib ο μέσος όρος επιβίωσης αυξήθηκε από 20 σε 26,4 μήνες. Για τους ασθενείς που δεν έλαβαν περαιτέρω θεραπεία με sunitinib μετά τη μελέτη η επιβίωση

ήταν 14,1 μήνες έναντι 28,1 στην ομάδα που έλαβε sunitinib. Μέχρι σήμερα κανένα δεδομένο που να αναφέρεται σε θεραπευτικό αποτέλεσμα, δεν είναι διαθέσιμο για αυτούς τους παράγοντες. Οι παράγοντες αυτοί υποσχονται να σταθεροποιήσουν το μεταστατικό RCC για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα. Ωστόσο, για την κλινική τους χρήση πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η τοξικότητα των φαρμάκων και η ποιότητα ζωής των ασθενών.

Πίνακας 3: 2010 EAU συστάσεις για πρώτης και δεύτερης γραμμής συστηματική θεραπεία στο μεταστατικό RCC

Θεραπεία	Κίνδυνος ή προηγούμενη θεραπεία	Συνιστώμενος παράγοντας
Πρώτης Γραμμής	Χαμηλού ή μετρίου κινδύνου mRCC	Sunitinib Bevacizumab + IFN-α Pazopanib
	Υψηλού κινδύνου mRCC	Temsirolimus
Δεύτερης γραμμής	Προηγούμενη θεραπεία με κυτοκίνες	Sorafenib Pazopanib
	Προηγούμενη VEGFR θεραπεία Προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα mTOR	Everolimus Κλινικές μελέτες

Συστάσεις για την συστηματική θεραπεία

Οι αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης θα πρέπει να θεωρούνται πρώτης ή δεύτερης γραμμής θεραπεία για τους ασθενείς με mRCC όπως φαίνεται στον πίνακα 3. Η μονοθεραπεία με IFNα παραμένει σαν θεραπευτική επιλογή σε επιλεγμένους ασθενείς με μεταστατικό RCC.

Παρακολούθηση (FOLLOW-UP) μετά από χειρουργική επέμβαση για RCC

Η μετεγχειρητική παρακολούθηση του ασθενούς επιτρέπει την αναγνώριση των μετεγχειρητικών επιπλοκών, της νεφρικής δυσλειτουργίας, της τοπικής υποτροπής, της εμφάνισης όγκου στον άλλο νεφρό και της ανάπτυξης μεταστάσεων.

Η μέθοδος και ο χρόνος της παρακολούθησης έχουν γίνει πολλές φορές θέμα συζήτησης. Χρησιμοποιώντας διάφορους πίνακες και αλγόριθμους οι ασθενείς θα μπορούσαν να καταταγούν σε χαμηλού, μέσου και υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη μεταστάσεων. Παρά την εκτεταμένη έρευνα, δεν υπάρχουν γενικές οδηγίες για τη μεθοδολογία και τον προγραμματισμό της παρακολούθησης. Στην πραγματικότητα δεν υπάρχουν στοιχεία για το εάν η πρώιμη διάγνωση των μεταστάσεων βελτιώνει την επιβίωση. Παρ' όλα αυτά η παρακολούθηση παραμένει σημαντική έτσι ώστε να αυξήσουμε τις γνώσεις μας σχετικά με την ασθένεια. Πρέπει να γίνεται από τον ουρολόγο, ο οποίος πρέπει να καταγράφει το χρονικό διάστημα μέχρι την υποτροπή ή τη μετάσταση. Η παρακολούθηση βοηθά στην έγκαιρη διάγνωση των μεταστάσεων.

Η έγκαιρη διάγνωση των μεταστάσεων είναι σημαντική επειδή αυξάνει την πιθανότητα χειρουργικής εκτομής και την αποτελεσματικότητα της συστηματικής θεραπείας όταν το καρκινικό φορτίο είναι ακόμη μικρό. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπείες εξάχνωσης όπως η κρυοθεραπεία και η RFA στους οποίους τα ποσοστά υποτροπών είναι υψηλότερα και ο ασθενής μπορεί ακόμα να θεραπευτεί με νέα επέμβαση εξάχνωσης ή με ριζική νεφρεκτομή. Στη μεταστατική νόσο, ένας πιο εκτεταμένος όγκος έχει λιγότερες πιθανότητες να αφαιρεθεί χειρουργικά, κάτι που θεωρείται η θεραπεία εκλογής για αφαιρέσιμους και κατά προτίμηση μονήρεις όγκους. Επιπρόσθετα

σε μελέτες φαίνεται ότι αυξάνεται η αποτελεσματικότητα της συστηματικής θεραπείας όταν το καρκινικό φορτίο είναι ακόμη μικρό.

Έτσι ο ουρολόγος μπορεί να είναι επιλεκτικός στην απεικόνιση και στην ανάγκη εντατικής παρακολούθησης. Αν και δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα δεδομένα για την παρακολούθηση ασθενών με μεταστατικό RCC υπάρχουν νομογράμματα και πίνακες κατάταξης που προβλέπουν την υποτροπή ή τη μετάσταση. Με τη χρήση αυτών των εργαλείων, έχουν προταθεί διάφορα σχήματα παρακολούθησης ασθενών. Εντούτοις, κανένα δεν περιλαμβάνει τις θεραπείες εξάχνωσης. Έτσι προκύπτει η ανάγκη ενός αλγόριθμου παρακολούθησης που θα περιλαμβάνει εκτός από το προφίλ επικινδυνότητας του ασθενούς για ανάπτυξη υποτροπής ή μετάστασης, και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας που ακολουθήθηκε. Ένα παράδειγμα δίνεται στον Πίνακα 4. Να σημειωθεί ότι ο πίνακας αυτός δεν αποτελεί σύσταση της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας.

Πίνακας 4: Παράδειγμα προτεινόμενου αλγόριθμου παρακολούθησης μετά θεραπεία για RCC με συνδυασμό του προφίλ κινδύνου και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας

Βαθμός σύστασης (GR) C

Θεραπεία και πρόγραμμα	Προφίλ κινδύνου		
	Χαμηλό	Μεσαίο	Υψηλό
Θεραπεία	RN/PN μόνο	RN/PN/cryo/RFA	RN/PN/cryo/RFA
6 μήνες	CXR and US	CT	CT
1 χρόνο	CXR and US	CXR και US	CT
2 χρόνια	CXR and US	CT	CT
3 χρόνια	CXR and US	CXR και US	CT

4 χρόνια	CXR and US	CXR και US	CT
5 χρόνια	CXR and US	CT	CT
> 5 χρόνια	Δεν χρήζει περαιτέρω ελέγχου	Ανά έτος CXR και US	CXR/CT εναλλάξ κάθε έτος

CT= αξονική τομογραφία θώρακα και κοιλίας, cryo= κρυοθεραπεία, CXR= απλή ακτινογραφία θώρακος, PN= μερική νεφρεκτομή, RFA= εξάχνωση με χρήση ραδιοκυμάτων, RN= ριζική νεφρεκτομή, US= υπερηχοτομογραφία των νεφρών και του περινεφρικού χώρου.

Αυτό το σύντομο φυλλάδιο βασίζεται στις αναλυτικές κατευθυντήριες οδηγίες της EAU (ISBN 978-90-79574-70-0), που είναι διαθέσιμες σε όλα τα μέλη της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας στην ιστοσελίδα: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>