

Uloga imunoterapije u liječenju bolesnika s metastatskim rakom bubrega

Zovko, David

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:633376>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-09**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

David Zovko

Uloga imunoterapije u liječenju bolesnika s metastatskim rakom
bubrega

Diplomski rad



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u Klinici za onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc Marije Gamulin i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

.

Popis kratica

RCC - karcinom bubrega

ccRCC - svjetlostanični karcinom bubrega

nccRCC - nesvjetlostanični karcinom bubrega

mRCC - metastatski karcinom bubrega

CT - kompjutorizirana tomografija

MR - magnetna rezonancija

VHL - Von Hippel-Lindau

ISUP - Međunarodno društvo urološke patologije

MSKCC - engl. Memorial Sloan Kettering Cancer Center

IMDC - Međunarodni konzorcij baze podataka za metastatski karcinom bubrega

EAU - Europsko društvo urologa

OS - ukupno preživljenje

PFS - preživljenje bez napredovanja bolesti

ORR - stopa objektivnog odgovora

CRR - stopa potpunog odgovora

PD-1 - protein programirane smrti-1

PDL-1 - ligand proteina programirane smrti-1

CTLA-4 - citotoksični T-limfocitni protein 4

TKI - tirozin kinazni inhibitori

VEGF - vaskularni endotelni čimbenik rasta

SRS - stereotaktična radiokirurgija

SBRT - stereotaktična radioterapija tijela

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. KARCINOM BUBREGA.....	1
1.1. UVOD.....	1
1.2. EPIDEMIOLOGIJA.....	1
1.3. ETIOLOGIJA.....	2
1.4. PATOHISTOLOGIJA.....	2
1.5. KLINIČKA SLIKA.....	3
1.6. DIJAGNOSTIKA.....	3
1.7. TNM KLASIFIKACIJA I STADIJI BOLESTI.....	4
2. VRSTE LIJEČENJA BOLESNIKA S METASTATSKIM RAKOM BUBREGA.....	6
2.1. PROCJENA RIZIKA.....	6
2.2. KIRURŠKO LIJEČENJE U METASTATSKOJ BOLESTI.....	6
2.3. SUSTAVNO LIJEČENJE.....	8
2.3.1. IMUNOTERAPIJA.....	8
2.3.1.1. ANTI-CTLA-4-PROTUTIJELA.....	9
2.3.1.2. PD-1 INHIBITORI.....	10
2.3.1.3. PD-L1 INHIBITORI.....	11
2.3.1.4. NUSPOJAVE IMUNOTERAPIJE.....	12
2.3.2. TIROZIN KINAZNI INHIBITORI.....	13
2.3.3. MTOR INHIBITORI.....	14

2.3.4. MONOKLONALNO VEGF PROTUTIJELO.....	15
2.3.5. SUSTAVNA TERAPIJA ZA KOŠTANE METASTAZE.....	15
2.4. RADIOTERAPIJA.....	16
3. PREPORUKE ZA SUSTAVNO LIJEČENJE METASTATSKE BOLESTI.....	17
3.1. SUSTAVNO LIJEČENJE BOLESNIKA S METASTATSKIM SVJETLOSTANIČNIM KARCINOMOM BUBREGA	17
3.1.1. PRVA LINIJA LIJEČENJA.....	18
3.1.2. DRUGA I OSTALE LINIJE LIJEČENJA.....	19
3.1.3. LIJEČENJE TUMORA SA SARKOMATOIDNIM OSOBITOSTIMA.....	20
3.2. SUSTAVNO LIJEČENJE BOLESNIKA S METASTATSKIM NESVJETLOSTANIČNIM KARCINOMOM BUBREGA.....	20
3.3. KONTROLA I PRAĆENJE.....	21
4. ZAKLJUČAK.....	22
5. ZAHVALE.....	23
6. REFERENCE.....	24
7. ŽIVOTOPIS.....	30

SAŽETAK

Uloga imunoterapije u liječenju bolesnika s metastatskim rakom bubrega

David Zovko

Karcinom bubrega ubraja se među deset najčešćih zloćudnih novotvorina. Bolest može biti lokalna ili metastatska. Lokalno ograničena bolest ima znatno bolju prognozu od metastatske. Razvojem radioloških pretraga dijagnoza se sve češće postavlja u fazi lokalne bolesti. Najčešći histološki tip raka bubrega je svjetlostanični, drugi najčešći su papilarni i kromofobni. Stadij bolesti se određuje prema TNM-klasifikaciji. Prije početka liječenja metastatske bolesti treba odrediti stupanj rizika za bolesnika, koriste se MSKCC i IMDC modeli za tu svrhu. Osnovne metode liječenja metastatske bolesti su: kirurško liječenje, sustavna terapija i radioterapija. Od kirurških zahvata koriste se: citoreduktivna nefrektomija, limfadenektomija i metastazektomija. Liječenje sustavnom terapijom prije nije davalo rezultata zato što je rak bubrega kemorezistentan tumor. Razvojem novih lijekova nastaju bolje terapijske opcije. Skupine lijekova koje se danas koriste u sustavnoj terapiji uključuju: inhibitore kontrolnih točaka (imunoterapija), tirozin kinazne inhibitore, mTOR inhibitore i monoklonalna VEGF protutijela. Najbolju terapijsku opciju predstavljaju inhibitori kontrolnih točaka te tirozin kinazni inhibitori. Suvremene smjernice za liječenje prve linije metastatskog svjetlostaničnog raka bubrega savjetuju primjenu dualne imunoterapije ili kombinirane imunoterapije s tirozin kinaznim inhibitorom. Česte su nuspojave kod primjene ovih lijekova, ali se nuspojave često smatraju biomarkerima odgovora na terapiju. Radioterapija ima primarno ulogu u palijativnom liječenju metastaza. Zahvaljujući primjeni imunoterapije najčešće u prvoj, rjeđe u drugoj liniji liječenja bolesnika s metastatskim rakom bubrega može se potpuno izliječiti oko 15% bolesnika. Liječenje metastatskog karcinoma bubrega ostaje i dalje izuzetno zahtjevno. Kod liječenja je potrebna redovita kontrola bolesnika uz multidisciplinarni pristup.

Ključne riječi: rak bubrega, metastatska bolest, imunoterapija, inhibitori tirozin kinaza

SUMMARY

David Zovko

The role of immunotherapy in the treatment of patients with metastatic kidney cancer

Kidney cancer is one of the ten most common malignant neoplasms. The disease can be local or metastatic. Locally limited disease has a significantly better prognosis than the metastatic one. With the development of radiological tests, the diagnosis is more often made in the local disease stage. The most common histological type of renal cell carcinoma is clear cell (ccRCC), and the second most common are papillary and chromophobe. The stage of the disease is determined according to the TNM classification. Before starting the treatment of metastatic disease, the risk level for the patient should be identified, and MSKCC and IMDC models are used for this purpose. Basic treatment methods for metastatic disease are: surgical treatment, systemic therapy and radiotherapy. The following surgical procedures are used: cytoreductive nephrectomy, lymphadenectomy and metastasectomy. Treatment with systemic therapy did not provide results before because kidney cancer is a chemo-resistant tumour. By developing new drugs, better treatment options were created. Drug groups used in systemic therapy nowadays include: checkpoint inhibitors (immunotherapy), tyrosine kinase inhibitors, mTOR inhibitors and monoclonal VEGF antibodies. The best therapeutic options are checkpoint inhibitors and tyrosine kinase inhibitors. Current treatment guidelines for first-line treatment of metastatic clear cell kidney cancer propose using dual immunotherapy or combined immunotherapy with tyrosine kinase inhibitor. Side effects are common when using these drugs, but they are often considered biomarkers of therapeutic response. Radiotherapy has a role primarily in palliative treatment of metastases. By implementing immunotherapy most commonly in the first, and less often in second line of treatment of patients with metastatic kidney cancer, approximately 15% of patients can be fully cured. Treatment of metastatic kidney cancer remains extremely demanding. Treatment requires regular monitoring of the patient and a multidisciplinary approach.

Key words: kidney cancer, metastatic disease, immunotherapy, tyrosine kinase inhibitors

1. Karcinom bubrega

1.1. Uvod

Rak bubrega (*engl. renal cell carcinoma, RCC*) je maligni tumor koji nastaje od epitelnih stanica kanalića bubrega. Ubraja se među 10 najčešćih karcinoma u svijetu. Može se javiti kao lokalna ili metastatska bolest. Lokalno karcinom raste kao dobro ograničena masa koja u kasnijim stadijima krene urastati u bubrežni parenhim i krvne žile. Lokalno se može širiti prema čašicama i nakapnici te prodrijeti u mokraćovod. Tumor često prodire i u bubrežnu venu preko koje može doći do donje šuplje vene, širi se i u okolno masno tkivo, a nekada zahvaća nadbubrežnu žlijezdu. Lokalna bolest se može liječiti parcijalnom ili radikalnom nefrektomijom (uklanjanje bubrega), ablacijom (uništavanje malignog tkiva zagrijavanjem ili krioablacijom) ili aktivnim praćenjem (periodična radiološka provjera rasta tumora) (1, 2).

Unatoč kurativnoj namjeri nefrektomije oko 20% bolesnika ima relaps s udaljenim metastazama, dok se trećina od ukupno oboljelih prezentira s regionalnim ili udaljenim metastazama. Petogodišnje preživljenje za bolesnike s lokalnim rakom iznosi 93%, dok je kod onih s udaljenim metastazama 15% (3, 4).

Ishodi liječenja za bolesnike s metastazama se počinju popravljati razvojem imunoterapije i ciljane terapije (5).

1.2. Epidemiologija

Stopa incidencije raka bubrega na 100.000 stanovnika u Republici Hrvatskoj bila je 22,5 u 2019. godini. 916 osoba je oboljelo od raka bubrega u Hrvatskoj u 2019. godini, od toga 581 muškaraca i 335 žena, njih 40,6 % imalo je lokaliziranu bolest pri prezentaciji, 13,5% lokalno proširenu bolest, 8,5% udaljene metastaze, a za ostale bolesnike stadij bolesti kod prezentacije je bio nepoznat (6). Zadnjih godina povećava se učestalost otkrivanja karcinom bubrega što se pripisuje povećanom primjenom radioloških metoda kao što je kompjutorizirana tomografija (CT) abdomena u dijagnostici uroloških i ne-uroloških bolesti (7).

1.3. Etiologija

Rizični faktori za nastanak karcinoma bubrega su pušenje, hipertenzija, bubrežna bolest, muški spol, starija životna dob, pretilost te virusni hepatitis (8). Uz navedene faktore koji doprinose nastanku sporadičnog oblika karcinoma bubrega, postoje i nasljedni oblici kod kojih ključnu ulogu u razvoju karcinoma ima genetska predispozicija, primjeri takvih genetskih poremećaja su Von Hippel-Lindau (VHL) sindrom i Birt-Hogg-Dubé (BHD) sindrom. Bolesnici s VHL sindromom razvijaju karcinom bubrega u 70% slučajeva i to se redovito razvije kao bilateralni, multifokalni i svjetlostanični (9).

1.4. Patohistologija

Gledano patohistološki 90 % svih zloćudnih tumora bubrega čine karcinomi, a najčešći patohistološki oblik je u 75 % slučajeva rak svijetlih stanica (*engl. clear cell renal cell carcinoma, ccRCC*) koji nastaje iz stanica proksimalnih tubula (10).

Drugi najčešći patohistološki oblici su papilarni karcinom (*engl. papillary renal cell carcinoma, pRCC*) na koji otpada oko 15 % slučajeva, kromofobni karcinom (*engl. chromophobe renal cell carcinoma, chRCC*) čini oko 5 % tumora bubrega. Ostali patohistološki tipovi su vrlo rijetki (svaki $\leq 1\%$ od ukupne incidencije), ako se tumor ne podudara s postojećim kategorijama patohistološke klasifikacije onda se uvrštava u neklasificirane tumore (*engl. unclassified RCC, uRCC*), incidencija neklasificiranih tumora je oko 4 %. Rak svijetlih stanica je podtip koji se javlja u 83–88% slučajeva metastatske bolesti, a nedavna genomska istraživanja su pokazala kompleksnu heterogenost ovih karcinoma što doprinosi i heterogenosti kliničkih ishoda kod liječenja metastatske bolesti. Zbog visoke učestalosti svjetlostaničnog karcinoma, svi drugi histološki tipovi se svrstavaju u kategoriju nesvijetlostaničnog karcinoma (*engl. non-clear cell renal cell carcinoma, nccRCC*) (2).

Međunarodno udruženje za urološku patologiju (ISUP) dalo je preporuke prema kojima u patohistološkoj dijagnostici tumora treba odrediti sljedeće prognostičke faktore: histološki podtip tumora, ISUP gradus jezgrića, sarkomatoidna i/ili rabdoidna diferencijacija koja određuje tumor gradusa 4, prisutnost nekroze, prisutnost mikroskopske vaskularne invazije, patohistološko određivanje stadija tumora, limfnih čvorova i metastaza (pTNM) te opis bubrežnog tkiva koje nije neoplastično (11).

1.5. Klinička slika

Većini bolesnika karcinom bubrega se dijagnosticira slučajno tijekom neinvazivnih radioloških pretraga za druge bolesti, simptomatska prezentacija povezuje se s lošijim ishodom, vjerojatno zbog višeg stadija bolesti kod tih bolesnika (12). Klasični trijas simptoma, koji čine lumbalna bol, vidljiva hematurija i palpabilna abdominalna masa, danas se rijetko javlja i povezan je s agresivnijim oblikom bolesti (13). Najčešći simptom je hematurija koja je obično bezbolna, bol u slabinama može biti akutna zbog krvarenja unutar tumora ili kronična zbog povećanja tumorske mase, bolest se može prikazati i kao palpabilna masa lumbalno. Simptomi mogu biti i posljedica metastaza, na primjer bol u kostima ili patološka fraktura zbog metastaza u kosti te kašalj s hemoptizom ili bez nje zbog plućnih metastaza (14).

U skoro trećine bolesnika s karcinomom bubrega javljaju se znakovi i simptomi paraneoplastičnog sindroma. Oni se mogu očitovati kao konstitucionalni simptomi poput vrućice, kaheksije i gubitka tjelesne težine. Mogu se javiti i različiti metabolički i biokemijski poremećaji kao što su hiperkalcemija, policitemija, hipertenzija, hipoglikemija, poremećaj jetrene funkcije, Cushingov sindrom i galaktoreja (15).

1.6. Dijagnostika

Dijagnostički postupak uključuje anamnezu, status, kompletnu krvnu sliku, biokemijsku analizu krvi (serumski kalcij, jetrene transaminaze, bilirubin, LDH, serumski kreatinin, ureju, alkalnu fosfatazu), analizu i citologiju urina, od radioloških pretraga koriste se: kompjutorizirana tomografija (CT), magnetska rezonancija (MR), ultrazvučna sonografija (UZV). Ove radiološke metode koriste se za detekciju tumorske mase i određivanje njezinih karakteristika, odnosno radi li se o solidnoj ili cističnoj tvorbi. Preporučuje se napraviti CT trbuha i zdjelice s kontrastnim sredstvom, MR trbuha radi se kod sumnje na infiltraciju donje šuplje vene ili ako bolesnik ima alergiju na kontrastno sredstvo, pokazalo se da ove dvije metode imaju podjednaku vrijednost u dijagnostici i stupnjevanju tumora bubrega. CT je također pouzdana metoda za detektiranje plućnih metastaza. Pokazalo se da je opravdano raditi biopsiju ili citološku punkciju suspektne lezije zato što se tako može dobiti patohistološka potvrda bolesti, a ujedno izbjeci nepotreban operacijski postupak za benigne lezije, odnosno odrediti koji su bolesnici za praćenje, a koji za onkološko liječenje. Kod

sumnje na urotelni tumor treba napraviti i ureteroskopiju. Ako su prisutni znakovi kao što su koštani simptomi, povišena vrijednost alkalne fosfataze i neurološki simptomi onda treba napraviti i scintigrafiju skeleta, CT ili MR mozga (16, 17, 18).

Ako se karcinom bubrega dijagnosticira kod mlađe osobe (≤ 46 godina) onda postoji sumnja da je do razvoja karcinoma došlo zbog nasljedne bolesti i trebalo bi bolesnika poslati na dodatno genetsko testiranje (19).

1.7. TNM klasifikacija i stadiji bolesti

Prema sustavu TNM-klasifikacije određuje se stadij bolesti što je vrlo važno u kliničkoj praksi radi određivanja plana liječenja i prognoze za svakog pojedinog bolesnika. TNM-sustav uključuje procjenu primarnog tumora (oznaka T), zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova (oznaka N) i prisutnost udaljenih metastaza (oznaka M). Za karcinom bubrega stadij se određuje prema 8. izdanju sustava TNM iz 2016. godine (20).

Tablica 1. TNM klasifikacija karcinom bubrega (16)

T	Primarni tumor
TX	primarni se tumor ne može procijeniti
T0	nema dokaza o postojanju primarnog tumora
T1	tumor do 7 cm veličine, ograničen na bubreg
T1a	tumor do 4 cm veličine, ograničen na bubreg
T1b	tumor veličine od 4 do 7 cm, ograničen na bubreg
T2	tumor veći od 7 cm, ograničen na bubreg
T2a	tumor veličine 7 – 10 cm, ograničen na bubreg
T2b	tumor veći od 10 cm, ograničen na bubreg
T3	tumor se širi u velike glavne vene ili perirenalno tkivo, ali ne na ipsilateralnu nadbubrežnu žlijezdu i ne širi se izvan Gerotine ovojnice
T3a	tumor zahvaća bubrežnu venu ili njezine segmentalne ogranke i/ili zahvaća sustav bubrežnih vrčeva i zdjelice i/ili zahvaća perirenalno tkivo i/ili mast bubrežnog sinusa, ali se ne širi izvan Gerotine ovojnice

T3b	tumor zahvaća šuplju venu ispod ošita
T3c	tumor zahvaća šuplju venu iznad ošita ili zahvaća njezinu stijenu
T4	tumor se širi izvan Gerotine ovojnice, uključujući istostranu nadbubrežnu žlijezdu
N	regionalni limfni čvorovi
NX	regionalni limfni čvorovi ne mogu se procijeniti
N0	nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1	metastaze u regionalne limfne čvorove
M	udaljene metastaze
M0	nema udaljenih metastaza
M1	udaljene metastaze

Prema AJCC-u (engl. American Joint Committee on Cancer) na temelju TNM-klasifikacije bolesnik se može svrstati u jedan od četiri stadija bolesti. Prvom stadiju pripadaju pacijenti koji imaju tumor ograničen na bubreg manji od 7 cm (T1 N0 M0). Drugom stadiju pripadaju pacijenti s tumorom ograničenim na bubreg, ali većim od 7 cm (T2 N0 M0). Trećem stadiju pripadaju pacijenti koji imaju lokalno ograničen tumor uz metastaze u regionalne limfne čvorove (T1-T2 N1 M0) ili imaju tumor koji se lokalno širi, a metastaze u limfne čvorove mogu, ali ne trebaju biti prisutne (T3 NX,N0-N1 M0). Četvrti stadij uključuje lokalno širenje izvan Gerotine ovojnice (T4 bilo koji N M0) ili bolest s udaljenim metastazama (bilo koji T, bilo koji N i M1) (21).

2. Vrste liječenja bolesnika s metastatskim rakom bubrega

2.1. Procjena rizika

Prije početka liječenja nužno je odrediti rizičnu skupinu bolesnika. Postoje različiti modeli koji služe procjeni rizika i ishoda za određenog bolesnika s metastatskim rakom bubrega. Prvi model razvijen je u *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC), ovaj prognostički model uključuje pet čimbenika: 1. vrijeme od dijagnoze do početka liječenja kraće od 12 mjeseci, 2. Karnofsky status niži od 80%, 3. serumska razina LDH (laktat-dehidrogenaza) 1,5 puta veća od gornje granice normalne vrijednosti, 4. povišena razina serumskog kalcija, 5. serumski hemoglobin niži od 120 g/L. Prema modelu postoje tri skupine bolesnika, oni koji nemaju negativan prognostički čimbenik spadaju u povoljnu prognostičku skupinu, bolesnici s 1 do 2 čimbenika u srednju, a oni 3 do 5 čimbenika u nepovoljnu prognostičku skupinu (22).

Noviji model je IMDC (*engl. International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*), taj model također svrstava bolesnike u 3 skupine: bolesnici niskog rizika (0 čimbenika), bolesnici srednjeg rizika (1-2 čimbenika), bolesnici visokog rizika s lošom prognozom (3 ili više čimbenika). Model uključuje sljedećih šest prognostičkih čimbenika: 1. Karnofsky status <80%, 2. razina serumskog hemoglobina niža od 120 g/L, 3. vrijeme od dijagnoze do početka liječenja kraće od 12 mjeseci, 4. korigirana vrijednost serumskog kalcija viša od gornje granice normalne vrijednosti, 5. vrijednost trombocita veća od gornje granice normalne vrijednosti, 6. vrijednost neutrofila veća od gornje granice normalne vrijednosti. Pokazalo se da IMDC model ima prediktivnu vrijednost za bolesnike koji trebaju primiti prvu liniju terapije, za one koji su već primili prvu liniju ciljane terapije, kao i za bolesnike s nesvjetlostaničnim metastatskim karcinomom bubrega (23).

2.2. Kirurško liječenje u metastatskoj bolesti

Kirurško liječenje metastatskog karcinoma bubrega uključuje citoreduktivnu nefrektomiju, limfadenektomiju i metastazektomiju. Citoreduktivna nefrektomija (CN) se definira kao kirurško uklanjanje primarnog tumora bubrega kod bolesnika s metastatskim karcinomom (*engl. metastatic Renal-Cell Carcinoma, mRCC*). Uklanjanjem primarnog tumora uklanja se i mogući izvor krvarenja i boli tijekom kasnije sustavne terapije za metastaze. Ona je najčešće palijativni oblik liječenja i uz ovaj kirurški zahvat potrebno je i sustavno liječenje (24, 25).

Ostaje otvoreno pitanje koja je uloga citoreduktivne nefrektomije u liječenju, naime dvije studije (CARMENA i SURTIME) su pokazale da CN uz ciljanu terapiju sunitinibom ne daje bolje rezultate nego liječenje samo sunitinibom. Treba uzeti u obzir da su u ovim istraživanjima sudjelovali bolesnici koji su bili srednjeg i visokog rizika (26, 27). S druge strane velika klinička studija koja je uključila 15,390 bolesnika pokazala je da su bolesnici kojima je učinjena citoreduktivna nefrektomija imali bolje ukupno preživljenje (*engl. overall survival, OS*) naspram onih liječenih samo sustavnom terapijom i to 17,1 mjeseci, naspram 7,7 mjeseci (28).

Ukupno dosadašnji dokazi upućuju na to da je za racionalnu primjenu citoreduktivne nefrektomije potreban individualizirani pristup koji će za svakog bolesnika odrediti je li ovaj zahvat opravdan za njega. Prema jednom modelu u obzir treba uzeti sedam faktora prije odluke o kirurškom liječenju, ti faktori su: sarkomatoidna komponenta na patohistološkom nalazu, niska razina serumskog albumina, povišena razina laktat-dehidrogenaze, klinički stadij T3 ili T4 (lokalno invazivni tumor bubrega), retroperitonealna adenopatija, supradijafragmatska adenopatija, simptomi uzrokovani metastazama. Ako bolesnika ima četiri ili više od navedenih faktora onda kirurški zahvat nije opravdan. Prema dosadašnjim dokazima inicijalno liječenje citoreduktivnom nefrektomijom treba razmatrati kod bolesnika koji nemaju IMDC/MSKCC rizične faktore, koji imaju dobar Karnofsky status i oligometastaze, također zahvat treba razmotriti kod bolesnika koji imaju simptome uzrokovane primarnim tumorom, kao što je na primjer hematurija (29).

U sklopu odluka o kirurškom liječenju treba odrediti i hoće li se raditi disekcija limfnih čvorova, ovaj zahvat potencijalno može imati dijagnostičku i terapijsku ulogu. Može se napraviti predoperacijska procjena koja određuje kolika je vjerojatnost da bolesnika ima zahvaćene limfne čvorove, po jednom modelu nezavisni prediktivni čimbenici su: prisutnost lokalnih simptoma, ECOG status 1 ili veći, klinička detekcija uvećanih limfnih čvorova i povećana vrijednost serumске laktat-dehidrogenaze (30). Regionalna disekcija limfnih čvorova je najpreciznija metoda za određivanje zahvaćenosti limfnih čvorova, a točan podatak o zahvaćenosti čvorova ima veliku prediktivnu vrijednost, naime pokazalo se da je ishod bolesti lošiji kod bolesnika koji imaju pozitivne limfne čvorove (31). Zasad nije dokazano da disekcija limfnih čvorova daje pozitivan terapijski učinak (32).

Treća kirurška metoda liječenja metastatskog karcinoma bubrega je metastazektomija koja se definira kao kirurška resekcija udaljenih metastaza. Udaljene metastaze najčešće zahvaćaju

pluća, kosti, limfne čvorove, jetru, gušteraču, nadbubrežnu žlijezdu i mozak, s tim da je udio bolesnika s multiplim metastazama veći kod mlađih osoba (33). Ako gledamo parametar preživljenja specifičnog za rak (engl. cancer specific survival, CSS) ishodi su bolji za bolesnike kod kojih je napravljena potpuna metastazektomija u odnosu na one kod kojih je napravljena nepotpuna metastazektomija (za potpuno 49.4 %, a nepotpunu 23.7 %), dok je kod jednih i drugih preživljenje bilo značajno dulje u odnosu na bolesnike kod kojih uopće nije napravljena metastazektomija, kod njih je CSS bio samo 8.9%. U procesu liječenja ključan je ispravan odabir bolesnika kojima je potrebna metastazektomija i tu odluku treba donijeti multidisciplinarni tim. Čimbenici specifični za tumor koji idu u prilog metastazektomiji su: manji metastatski volumen, manji broj metastatskih mjesta, sporiji radiološki rast metastaza, izostanak sarkomatoidnih karakteristika tumora, metastaze ograničene na pluća i dulji vremenski period od inicijalne nefrektomije do razvoja metastaza. Zatim treba uzeti u obzir opće stanje bolesnika, što uključuje dob, komorbiditete i ECOG status, od ovih faktora ECOG status je ključan. Bolesnici s boljim statusom su vjerojatniji kandidati za operaciju, no i sama operacija može popraviti status bolesnika, na primjer kod onih koji imaju patološke frakture zbog metastaza. Nadalje, prije odluke o operaciji treba procijeniti jesu li rizici kirurškog zahvata opravdani, hoće li bolesniku trebati nadomjesna terapiju nakon zahvata (npr. bilateralna adrenalektomija, tireoidektomija, pankreatomija) i hoće li zahvat popraviti dugoročnije ishod bolesnika (npr. stabilizacija patološke frakture) (34).

2.3. Sustavno liječenje

2.3.1. Imunoterapija

Povijesno gledano, prva imunoterapija koja se koristila za liječenje metastatskog karcinoma bubrega bila je citokinska terapija interferonom alfa (INF- α) i interleukinom-2 (IL-2), ovi lijekovi su se koristili pojedinačno ili u kombinaciji. Interferon alfa je do prije 15 godina bio glavni oslonac u liječenju, ali je imao nisku stopu odgovora od 15% i visoku razinu toksičnosti. Visoke doze interleukina-2 su postizale potpuni odgovor na terapiju kod 5% pacijenata s uznapredovalim karcinomom, no davanje visokih doza interleukina-2 imalo je

ozbiljne nuspojave u vidu kardiovaskularne toksičnosti i zato je primjena ovog lijeka bila moguća u bolnicama. (35).

Nova era primjene imunoterapije počinje 2015. godine kada je FDA (*engl. Food and Drug Administration*) odobrila primjenu nivolumaba za bolesnike koji su prethodno liječeni antiangiogenom terapijom (36).

Nivolumab pripada skupini inhibitora kontrolnih točaka (*engl. immune checkpoint inhibitors, ICIs*), ovi lijekovi pospješuju imunosti odgovor na tumor tako što uklanjaju inhibiciju regulatornih molekula koje limitiraju proliferaciju i aktivnost T-limfocita i drugih imunih stanica. Metje djelovanja ovih lijekova uključuju: receptor programirane stanične smrti -1 (*engl. programmed cell death protein 1, PD-1*), ligand za PD-1 (*engl. programmed death ligand 1, PD-L1*) i CTLA-4 (*engl. cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*). Proteini kao što su CTLA-4 i PD-1/PD-L1 imaju fiziološku ulogu inhibicije T-limfocita. Egzogenom inhibicijom ovih receptora i liganda može se osloboditi potpuna antitumorska aktivnost T-limfocita. Kombinacije inhibitora kontrolnih točaka i antiangiogenih lijekova te kombinacija dva inhibitora kontrolnih točaka postale su standard za prvu liniju sustavnog liječenja. Medijan ukupnog preživljenja u citokinskoj eri je bio oko 12 mjeseci, kada su uvedeni antiangiogeni agensi u monoterapiji medijan se povećao na 30 mjeseci, a s kombiniranom terapijom OS medijan se povećao na 3 godine, uz poboljšano preživljenje bez progresije bolesti (*progression-free survival, PFS*), bolju stopu objektivnog odgovora (*engl. objective response rate, ORR*) i bolju stopu potpunog odgovora (*engl. complete response rate, CRR*), (37).

U sklopu liječenja inhibitorima kontrolnih točaka često se javljaju imunološki uzrokovane nuspojave, zanimljivo je da bolesnici s takvim nuspojavama imaju i veće ukupno preživljenje, tako da se nuspojave kod imunoterapije mogu shvatiti kao markeri pozitivnog odgovora na terapiju (38).

2.3.1.1. Anti-CTLA-4-protutijela

CTLA-4 je receptor koji se nalazi na T-limfocitima, tijekom rane aktivacije T-limfocita dolazi do njegove povećane ekspresije na membrani gdje se može vezati za B7 ligande (CD80 i CD86) koji se nalaze na antigen predočnim stanicama (*engl. antigen presenting cells, APC*). Nakon njihove interakcije dolazi do smanjenja proliferacije, odnosno kočenja aktivacije T-

limfocita. Ovaj mehanizam u fiziološkim uvjetima služi razvoju imunotolerancije na vlastite antigene i pomaže u sprječavanju autoimunih reakcija, no brojni tumori iskorištavaju ovaj mehanizam kako bi suprimirali imunološki odgovor na tumor. Anti-CTLA-4-protutijela vezanjem na molekulu CTLA-4 onemogućuju inhibiciju i tako pojačavaju aktivaciju T-limfocita. Ipilimumab i tremelimumab su dva monoklonska protutijela iz ove skupine koja su ispitivana kao terapije za mRCC, ipilimumab se koristi u kombinaciji s nivolumabom kao dualna imunoterapija, dok je tremelimumab napušten zbog visoke toksičnosti (39, 40).

Anti-CTLA-4 protutijela mogu prekinuti toleranciju na netumorske antigene domaćina što dovodi do imunološkog napada na zdrave dijelove tijela kao što su gastrointestinalni sustav, koža i endokrine žlijezde. Najčešće imunološki uzrokovane nuspojave su: dermatitis (pruritus, osip), enterokolitis, endokrinopatije (hipofizitis, tireoiditis), poremećaji jetrene funkcije (povišena serumska razina jetrenih enzima, hepatitis) i uveitis. Nuspojave mogu zahvatiti i živčani, kardiovaskularni te hematopoetski sustav. Imunološki uzrokovane nuspojave su česte i treba ih na vrijeme prepoznati. Mogu se liječiti samo simptomatski kod blažih oblika (primjerice za svrbež se mogu dati antipruriticski ili topički kortikosteroid), a kod težih oblika su potrebne visoke doze kortikosteroida uz odgađanje primjene doze ili trajni prekid terapije. Ako bolesnik ne odgovara na terapiju kortikosteroidima, može se dati alternativni imunosupresivni lijek, primjerice za teške oblike dijareje uz kortikosteroid se dodaje infliksimab kao učinkovita terapija.. Terapiju treba trajno prekinuti kad se jave imunološki uzrokovane nuspojave 3. ili 4. stupnja, to može biti teški kolitis, pneumonitis, nefritis ili hepatitis (41).

2.3.1.2. PD-1 inhibitori

Molekula PD-1 je inhibitorni receptor koji se nalazi na T-limfocitima. PD-1 regulira aktivaciju T-limfocita prepoznavanjem dva liganda, PD-L1 i PD-L2. Ligand PD-L1 izražen je na antigen predočnim stanicama (APC) i mnogim drugim tkivnim, dok se PD-L2 uglavnom nalazi na stanicama APC. Interakcija PD-1 s ovim ligandima dovodi do inaktivacije T-limfocita, inhibicije proliferacije T-limfocita i njihovog kraćeg preživljavanja. CTLA-4 i PD-1 su inhibitorni receptori iste porodice, ali imaju različite uloge. CTLA-4 je važniji za kontrolu početne reakcije T-limfocita u limfnim organima, a PD-1 suprimira periferni odgovor izvršnih T-limfocita (42, 43).

Pembrolizumab i nivolumab su monoklonska protutijela koja djeluju kao PD-1 inhibitori i primjenjuju se u liječenju mRCC-a, najčešće u kombinaciji s antiangiogenim agensima ili s ipilizumabom (44).

Najčešće nuspojave povezane s ovom skupinom lijekova su umor, osip, proljev, pruritus, smanjen apetit i mučnina. Imunološki uzrokovane nuspojave uključuju: pneumonitis, rinitis, vitiligo, hepatitis, nefritis, kolitis, upalu hipofize i upalu štitnjače. Nuspojave vezane za jetrenu disfunkciju i gastrointestinalne simptome liječe se prekidom terapije ili davanjem kortikosteroida ako je potrebno. Za endokrine disfunkcije treba dati nadomjesnu terapiju. Pneumonitis uzrokovan imunoterapijom može biti vrlo ozbiljna komplikacija, ako dođe do pneumonitisa bolesniku treba prekinuti imunoterapiju i dati mu kortikosteroide kao monoterapiju ili u kombinaciji primjerice s infliksimabom ili mikofenolat-mofentilom (45). Kada se nivolumab davao u kombinaciji s ipilimumabom nuspojave 3. i 4. stupnja javile su se kod 43% bolesnika, većina ih je imala povećanu razinu lipaze i alanin-aminotransferaze (ALT), proljev, kolitis i povećanu koncentraciju amilaze. Prekid davanja terapije bio je potreban kod 16% bolesnika (46).

U novijoj studiji prve linije kliničke faze III mRCC bolesnici su dobivali nivolumab u kombinaciji s kabozantinibom i tada je 96,6% bolesnika imalo nuspojave vezane uz tu terapiju, od toga 60,6% bolesnika imalo nuspojave 3. ili višeg stupnja, od kojih su najčešće bile povišene vrijednosti ALT-a i aspartat aminotransferaze (AST). Od svih bolesnika na dvojnjoj terapiji, njih 19,1% dobilo je glukokortikosteroide (≥ 40 mg prednizona dnevno ili ekvivalent) za liječenje imunološki uzrokovanih nuspojava, što se smatra visokom dozom kortikosteroida (47).

2.3.1.3. PD-L1 inhibitori

PD-L1 je molekula koja se eksprimira na različitim vrstama zdravih stanica, ali i na tumorskim stanicama. Ekspresija ove molekule veća je u svjetlostaničnom nego u nesvjetlostaničnom karcinomu bubrega. Razmatra se njezina uloga kao imunohistokemijskog prognostičkog faktora, postoje dokazi koji pokazuju da je povećana ekspresija PD-L1 negativni prognostički faktor (48).

Predstavnik skupine PD-L1 inhibitora je IgG1 protutijelo avelumab, ovaj lijek inhibira interakciju PDL1/PD-1, ali nema utjecaja na PD-L2/PD-1 interakciju (49).

Kombinacija avelumaba i aksitiniba (tirozin kinazni inhibitor) pokazala je učinkovitost u liječenju metastatskog karcinoma bubrega. Kombinacija ova dva lijeka može imati sinergistički učinak zato što aksitinib uz antiangiogeni, ima i imunomodulatorni učinak. Omogućava povećanu infiltraciju imunih stanica u tumor i smanjuje imunosupresivne učinke supresivnih stanica izvedenih iz mijeloidne loze. U kliničkoj studiji u kojoj je dokazana efikasnost ove kombinacije medijan preživljenja (mOS) za bolesnike koji su imali PD-L1 pozitivne tumore bio je 13,9 mjeseci, dok je kod bolesnika koji su dobivali samo sunitinib (tirozin kinazni inhibitor) mOS bio 7,2 mjeseca. Ako se gleda sveukupna populacija navedene kliničke studije i dalje je preživljenje bez progresije bolesti bilo bolje kod bolesnika koji su dobili dualnu terapiju (13,8 mjeseci u odnosu na 8,4 mjeseca za bolesnika na sunitinibu). Nuspojave su se javile kod 99,5% bolesnika na dvojnjoj terapiji, dok ih je 71,2% imalo ozbiljne nuspojave 3. ili višeg stupnja. Najčešće prijavljene nuspojave bile su: dijareja, hipertenzija, umor, mučnina i palmo-plantarna eritrodisestezija, 38,2% bolesnika je imalo je imunološki posredovane nuspojave, a kod 9% bolesnika one su bile trećeg ili višeg stupnja. Vodeći problem u toj kategoriji nuspojava bile su imunološki posredovane disfunkcije štitnjače. Kortikosteroidnu terapiju prednizonom ili ekvivalentnim lijekom dobilo je 11,1% bolesnika (50).

2.3.1.4. Nuspojave imunoterapije

Pretpostavlja se da mehanizmi koji dovode do imunološki posredovanih nuspojava uključuju: povećanu aktivnost T-limfocita protiv antigena koji su prisutni na tumorskom i zdravom tkivu, povećane koncentracije postojećih autoprotutijela, povećane koncentracije upalnih citokina, pojačanu upalna reakcija posredovanu komplementima zbog direktnog vezanja protutijela usmjerenog protiv CTLA-4 na CTLA-4 molekulu koja je izražena na zdravim tkivima. Početak ovih nuspojava se obično događa unutar nekoliko mjeseci ili nekoliko tjedana od početka terapije, ali se mogu javiti bilo kada, čak i nakon što se prekine s terapijom. Dermatološke nuspojave se najčešće prve javljaju. Pojava imunološki posredovane nuspojave pokazuje da je lijek aktivirao imunološki sustav bolesnika. Nije sigurno postoji li izravna povezanost te aktivacije s povećanim antitumorskim djelovanjem imunološkog sustava. Zna se da nuspojave nisu neophodne za uspješnu imunoterapiju. Kada dođe do imunološki posredovanih nuspojava onda treba prekinuti s imunoterapijom ili dati imunosupresivni lijek, najčešće se daju glukokortikoidi. Povoljni učinci osnove imunoterapije

ostaju prisutni i kod bolesnika na glukokortikoidnoj terapiji za nuspojave. Za te bolesnike glavni problem postaju nuspojave samih glukokortikoida, kod kratkoročnog liječenja te nuspojave uključuju: hiperglikemiju, retenciju tekućine, anksioznost, a u teškim slučajevima i jatrogeno izazvanu adrenalnu insuficijenciju. Rijetko se događa da je potrebna dugoročna glukokortikoidna terapija za nuspojave, ali ako se to dogodi onda može doći do dodatnih komplikacija liječenja glukokortikoidima, koje uključuju: Cushingoidni izgled, osteoporozu, glaukom, oportunističke infekcije (*Aspergillus fumigatus* pneumonija, *Pneumocystis jirovecii* pneumonija, cytomegalovirus hepatitis) i slabost proksimalnih mišića. Odluka o nastavku terapije nakon nuspojave inhibitora kontrolne točke ovisi o težini nuspojave, učinkovitosti drugih skupina lijekova i općem stanju pacijenta. Apsolutne kontraindikacije za prekid imunoterapije su životno ugrožavajuće nuspojave, posebno srčane, plućne i neurološke toksičnosti. Neka istraživanja pokazuju da nije potrebno nastaviti s imunoterapijom kod pacijenata koji su imali dobar početni odgovor, a kasnije razvili nuspojave. Naime, koristi od početne terapije ostaju i nakon prekida liječenja. Smatra se da određena stanja povećavaju rizik za imunološki posredovane nuspojave, u ta stanja spadaju: autoimune bolesti, transplantacije solidnih organa ili hematopoetskih matičnih stanica, kronične virusne infekcije, disfunkcije organa (primarno bubrega ili jetre) te starija životna dob. Ovi bolesnici mogu imati koristi od imunoterapije, pokazalo se da koristi od terapije inhibitorom kontrolne točke ne ovisi o dobi, tako da godine same po sebi ne bi trebale biti faktor u odlučivanju o primjeni imunoterapije (51).

2.3.2. Tirozin kinazni inhibitori

U patogenezi svjetlostaničnog karcinom bubrega vrlo važnu ulogu igra gubitak 3p kromosoma koji dovodi do promjene u izražaju tumor supresorskog VHL gena. Rezultat te promjene je izostanak ili poremećaj funkcije VHL proteina što uzrokuje akumulaciju hipoksijom induciranih čimbenika u stanici i povećanu ekspresiju čimbenika rasta. Povećana ekspresija čimbenika kao što su vaskularni endotelni čimbenika rasta (engl. vascular endothelial growth factor, VEGF) i čimbenika rasta podrijetlom iz trombocita (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) rezultira rastom tumorskih stanica, njihovom proliferacijom i nepravilnom angiogenezom. Tirozin kinazni inhibitori koji se koriste u liječenju mRCC-a blokiraju VEGF signalni put, najčešće preko VEGF receptora (engl. *vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR*). Prvi lijek iz ove skupine koji je

odobren za tu indikaciju bio je sunitinib, a ostali koji su pokazali dobru učinkovitost su: aksitinib, kabozantinib, lenvatinib, pazopanib, sorafenib i tivozanib. Danas se većina ovih lijekova koristi u kombinaciji s imunoterapijom. Na primjer aksitinib je tirozin kinazni inhibitor novije generacije koji se u prvoj liniji liječenja koristi s pembrolizumabom, a po mehanizmu djelovanja selektivno inhibira VEGF receptore 1, 2 i 3. Kabozantinib je također tirozin kinazni inhibitor novije generacije, a može se koristiti u prvoj liniji liječenja mRCC-a kao monoterapija kod bolesnika s visokim ili srednjim rizikom, a posebno je koristan kod bolesnika s koštanim metastazama te kod bolesnika koji nisu kandidati za imunoterapiju (52, 53, 54).

Nuspojave koje se najčešće javljaju kod primjene ove skupine lijekova uključuju umor, hipertenziju, mučninu, dijareju, disgeuziju, stomatitis, sindrom šaka-stopalo, alopeciju, gubitak težine, osipe i hipotireoidizam. Mogu se javiti hematološke abnormalnosti kao što su leukopenija, trombocitopenija, limfocitopenija i neutropenija, a od ostalih laboratorijskih nalaza mogu se naći povišene razine jetrenih enzima u serumu (55).

2.3.3. mTOR inhibitori

Temsirolimus i everolimus spadaju u skupinu mTOR (engl. mammalian target of rapamycin) inhibitora koji onemogućuju kinaznu aktivnost ove molekule. Prekid mTOR signalnog puta ima antiproliferativni i antiangiogeni učinak. Inhibicija angiogeneze je vrlo značajna zato što je neregulirana angiogeneza vrlo izražena u karcinomu bubrega. Temsirolimus je prvi mTOR inhibitor koji se pokazao kao učinkovit lijek za mRCC zato što je imao bolje pokazatelje (OS i PFS) u odnosu na tadašnju standardnu terapiju interferonom alfa. Nuspojave kod primjene temsirolimusa su: astenija, osip, anemija, mučnina, dispneja, hiperlipidemija. Ozbiljnije nuspojave uključuju: reakcije preosjetljivosti, pneumonitis, infekcije, hiperglikemiju, perforaciju crijeva, intracerebralno krvarenje i zatajenje bubrega (56,57).

Kasnije se everolimus kao monoterapija uspoređivao s inhibitorom tirozin kinaze kabozantinibom, tada se pokazalo da su bolesnici na kabozantinibu imali dulje preživljenje bez napredovanja bolesti. Everolimus svejedno ima svoju ulogu u liječenju metastatske bolesti kao druga linija terapije kada nema odgovora na ciljanu terapiju prema VEGF receptoru. Everolimus može izazvati umor, mučninu, proljev, osip, smanjen apetit, periferne edeme, pneumonitis, anemiju i hiperglikemiju (58).

2.3.4. Monoklonalno VEGF protutijelo

Bevacizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo. Za liječenje mRCC-a se usporedio učinak bevacizumaba u kombinaciji s interferonom alfa u odnosu na interferon alfa kao monoterapiju. Ukupni odgovor na terapiju bio je viši za kombinaciju bevacizumab plus interferon alfa. Medijan preživljenja bez napredovanja bolesti bio je 5,4 mjeseca za IFN- α terapiju, a 10,2 mjeseca za bevacizumab plus IFN- α . Nije se pokazala korist za bolesnike s visokim rizikom i nije bilo razlike u ukupnom preživljenju. U drugom istraživanju kombinacija bevacizumab plus IFN- α pokazala je veću toksičnost dualne terapije u odnosu na monoterapiju s interferonom alfa. Bolesnici na dualnoj terapiji su imali više slučajeva hipertenzije trećeg stupnja, anoreksije, umora i proteinurije. Kada se bevacizumab primjenjuje kao monoterapija onda su najčešće nuspojave: epistaksa, hipertenzija, vrućica bez infekcije, slabost, hematurija, hiponatrijemija, proteinurija, bol u prsima i povišene razine alanin aminotransferaze. Bevacizumab samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekom danas se ne primjenjuje često u liječenju mRCC-a zato što postoje bolje terapijske opcije (59, 60)

2.3.5. Sustavna terapija za koštane metastaze

Multidisciplinarni pristup je potreban za adekvatan odabir najprikladnije terapije za svakog pojedinog bolesnika s koštanim metastazama. Pristup liječenju treba individualizirati ovisno o broju metastaza, njihovoj lokaciji i potencijalnim posljedicama za bolesnika. Bisfosfonatna terapija zoledroničnom kiselinom se pokazala učinkovitom zato što smanjuje broj incidenata kao što su patološke frakture te povećava vrijeme do prvog takvog događaja. RANKL (*engl. receptor activator of nuclear factor kappa B ligand*) inhibitor denosumab podjednako je učinkovit kao zoledronična kiselina, prednost denosumaba je što se može primjeniti subkutano i za primjenu nije potrebno praćenje bubrežne funkcije niti prilagodba doze (61).

Pri davanju ovih lijekova treba razmišljati i o mogućim nuspojavama. Jedna od najozbiljnijih je osteonekroza čeljusti, da bi se smanjila učestalost ove nuspojave bolesnik treba redovite oralne preglede prije i tijekom dobivanja terapije. Prije davanja zoledronične kiseline treba provjeriti klirens kreatinina i vrijednost serumskog kalcija. Svi bolesnici koji su na terapiji bisfosfonatima ili denosumabom trebaju dobiti nadomjesnu terapiju kalcija i vitamina D zato što postoji rizik od razvoja hipokalcemije, jedina iznimka su bolesnici koji imaju hiperkalcemiju (62).

2.4. Radioterapija

Uloga radioterapije (RT) u liječenju karcinom bubrega bila je ograničena zato što se smatralo da je taj karcinom radiorezistentan tumor. Radioterapija postaje zanimljiva terapijska metoda za RCC s razvojem hipofrakcioniranog zračenja što znači davanje većih pojedinačnih doza u manjem broju zračenja. Stereotaktična radiokirurgija (*engl. stereotactic radiosurgery, SRS*) i stereotaktična radioterapija tijela (*engl. stereotactic body radiation therapy, SBRT*) imaju svoje mjesto u liječenju raka bubrega. Pokazalo se da SBRT može biti koristan za RCC ograničen na bubreg, za lokalno uznapredovali RCC, kao i za ekstrakranijalne metastaze, dok se SRS koristi za intrakranijske metastaze. SRS je postao važan instrument u liječenju moždanih metastaza. Većina bolesnika na toj terapiji postignu lokalnu kontrolu s niskom razinom toksičnosti. Redovita kontrola magnetskom rezonancijom je potrebna kako bi se procijenilo napredovanje bolesti, često je potrebna i spasonosna (*engl. salvage*) terapija kada se radiološki pokažu nove metastaze. Važno je paziti na pojavu neuroloških simptoma nakon terapije stereotaktičnom radiokirurgijom, zato što takvi simptomi upućuju na radionekrozu koja se može liječiti suportivno, laserskom koagulacijom ili kirurgijom u ozbiljnijim slučajevima. Učestalost pojave radionekroze se povećava kada se SRS primjenjuje u kombinaciji s tirozin kinaznim inhibitorima, a još više se povećava kada se primjenjuje s imunoterapijom.

Kosti su nakon pluća druga najčešća lokalizacija metastaza u bolesnika s mRCC-om. Koštane metastaze se dijagnosticiraju u oko 27% slučajeva. Među koštanim metastazama, kralježnica je najčešće zahvaćena, a bol je najčešći simptom. Kod nekih bolesnika je potreban kirurški zahvat za stabilizaciju kralježnice, ali s operacijom dolazi i rizik morbiditeta i komplikacija kao što je intraoperativno krvarenje. SBRT je alternativna, neinvazivna metoda koja je pokazala dobru lokalnu kontrolu bolesti sa smanjenjem boli, a toksičnost je minimalna. Za SBRT kralježnice potreban je dobar odabir bolesnika, idealan kandidat ima očekivani životni vijek od barem 3 mjeseca, adekvatan ECOG status, niski stupanj epiduralne bolesti, zahvaćena najviše dva do tri segmenta, bez neposredne kompresije kralježnične moždine i trebao bi biti sposoban ležati na ravnoj podlozi i tolerirati proceduru. Za bolesnike koji nisu kandidati za SBRT, ali bi mogli imati koristi od palijativnog zračenja daje se konvencionalna frakcionirana radioterapija (30 Gy u 10 frakcija) (63).

3. Preporuke za sustavno liječenje metastatske bolesti

3.1. Sustavno liječenje bolesnika s metastatskim svjetlostaničnim karcinomom bubrega

Metastatski karcinom bubrega je povijesno gledano bio jedan od najzahtjevnijih onkoloških bolesti za liječenje zato što je to kemorezistentan, a djelomično i radiorezistentan tumor. Tako da klasični modaliteti onkološkog liječenja nisu funkcionirali za ovu metastatsku bolest. Zadnjih 15 godina terapijske opcije za liječenje metastatskog karcinoma bubrega su se značajno proširile. Citokinska era u kojoj je interferon alfa bio standardna terapija prve linije trajala je do 2005. godine. Nakon toga dolaze lijekovi koji postižu višu stopu odgovora na terapiju i dulje razdoblje perioda bez progresije bolesti. U te lijekove spadaju antiangiogeni lijekovi koji inhibiraju VEGF, mTOR inhibitori, a od 2015. godine i inhibitori kontrolnih točaka. U tom razdoblju došlo je i do značajnih promjena u smjernicama za liječenje metastatskog karcinoma bubrega. 2007. godine, kliničko ispitivanje je pokazalo da je sunitinib (inhibitor tirozin kinaze sa snažnom VEGF inhibicijom) bolji od interferona alfa i sunitinib je brzo postao standardna prva linija liječenja. U 2015. godini novo kliničko ispitivanje je pokazalo da je imunoterapija nivolumabom efikasnija od terapije everolimusom. Nakon toga nivolumab brzo postaje standardna terapija za drugu liniju liječenja nakon neuspjelog liječenja VEGF inhibitorom. 2018. godine napravljeno je istraživanje koje je ispitalo može li dvojna imunoterapija imati sinergistički učinak. U istraživanju su pacijenti dobivali kombinaciju nivolumaba (PD-1 inhibitori) i ipilimumaba (anti-CTLA-4-protutijelo). Pokazalo se da je ta kombinacija efikasnija od monoterapije sunitinibom i odobrena je kao prva linija terapije za bolesnike srednjeg i visokog rizika, bolesnici iz ovih skupina su imali veće ukupno preživljenje, višu stopu odgovora, višu stopu potpunog odgovora i dulje trajanje odgovora na terapiju. Izuzev ove kombinacije, današnje smjernice upućuju na kombiniranu terapiju s dva lijeka, jedan lijek iz skupine inhibitora kontrolnih točaka, a drugi iz skupine inhibitora tirozin kinaze (35, 64, 65).

Novije PIVOT-09 istraživanje ispituje efikasnost kombinacije nivolumab plus bempedalsleukin za liječenje metastatskog karcinoma bubrega. Bempedalsleukin je agonist IL-2 receptora koji povećava PD-L1 ekspresiju što može povećati efikasnost nivolumaba. U fazama 1 i 2 istraživanja ova kombinacija je pokazala dobru stopu odgovora, kombinacija će se uspoređivati sa sunitinibom ili kabozantinibom kao monoterapijama, a rezultati liječenja će se uspoređivati prema ukupnoj stopi odgovora i prema ukupnom

preživljenju. U tijeku su istraživanja koja ispituju ulogu pojačavanja ili prekida liječenja. Preporučene kombinacije nisu nužno najbolja prva linija za svakog bolesnika, neki možda trebaju samo monoterapiju, dok bi drugi mogli imati koristi od kombinirane terapije. PDIGREE studija istražuje ove koncepte. U toj studiji bolesnici srednjeg i visokog rizika s mRCC-om će dobiti kombinaciju ipilimumab plus nivolumab kao početnu terapiju. Nakon tri mjeseca terapije napraviti će procjenu stanja bolesnika, ako bolesnik ima potpuni odgovor na terapiju onda će prijeći na terapiju održavanja nivolumabom. Bolesnici kod kojih postoji progresija će prijeći na monoterapiju kabozantinibom. Ako bolesnik nema potpun odgovor, ali nema ni progresiju bolesti onda će dobiti monoterapiju nivolumabom ili kabozantinibom. Očekuje se da će ovo istraživanje dati važne podatke o tome kada treba prekinuti imunoterapiju. CA209-8Y8 studija ispituje kolika je vrijednost kombinacije ipilimumab plus nivolumab u odnosu na monoterapiju nivolumabom za bolesnike srednjeg i visokog rizika (65).

3.1.1. Prva linija liječenja

Prema smjernicama Europskog društva urologa (*engl. European Association of Urology, EAU*) za racionalno davanje terapije treba odrediti rizičnu skupinu pacijenta prema IMDC modelu i treba znati histološki tip tumora. Za bolesnike niskog rizika najbolje terapijske opcije su različite kombinirane terapije: nivolumab plus kabozantinib, pembrolizumab plus aksitinib i pembrolizumab plus lenvatinib. Za bolesnike niskog rizika koji ne mogu primiti ili tolerirati imunoterapiju preporučuje se dati monoterapiju sunitinibom ili pazopanibom (59). Po NCCN (*engl. National Comprehensive Cancer Network*) smjernicama za skupinu s niskim rizikom u prvoj liniji još se mogu koristiti: aksitinib plus avelumab, kabozantinib, ipilimumab plus nivolumab, a u određenim uvjetima opcije su aktivno praćenje, aksitinib ili visoke doze IL-2 kao monoterapije (21).

Za bolesnike srednjeg i visokog IMDC rizika prvu liniju terapije čine: nivolumab plus kabozantinib, pembrolizumab plus aksitinib, pembrolizumab plus lenvatinib i nivolumab plus ipilimumab. Ako bolesnik ne može primiti imunoterapiju, alternativnu prvu liniju liječenja predstavljaju: sunitinib, pazopanib i kabozantinib, s tim da se pazopanib preporučuje samo za bolesnike srednjeg rizika (59). NCCN smjernice za terapiju ovih pacijenata još preporučuju: aksitinib plus avelumab, aksitinib kao monoterapiju, dok liječenje visokim dozama interleukina 2 i temsirolimusom ima najslabiji stupanj preporuke (21).

Istraživanje KEYNOTE-426 uspoređivalo je ishode liječenja između bolesnika na terapiji s pembrolizumabom plus aksitinibom i onih koji su bili na terapiji sunitinibom. Nakon 12 mjeseci od početka terapije ukupno preživljenje za bolesnike s kombiniranom terapijom bilo je 89,9%, a kod onih s monoterapijom 78,3%. Medijan preživljenja bez progresije bolesti bio je 15,1 mjeseci u prvoj skupini, a drugoj 11,1 mjeseci. Stopa objektivnog odgovora za bolesnike na kombiniranoj terapiji bila je 59,3%, a njih 5,8% je imalo potpuni odgovor na terapiju. U skupini sa sunitinibom stopa objektivnog odgovora bila je 35,7% bolesnika, dok je samo 1,9% bolesnika imalo potpuni odgovor. Istraživanje je pokazalo da dualna terapija ima pozitivan učinak na OS i PFS bez obzira na IMDC rizik i PD-L1 tumorsku ekspresiju kod bolesnika (66).

Provedena je meta-analiza s ciljem utvrđivanja najbolje terapijske opcije za prvu liniju liječenja. Istraživači su došli do zaključka da je kombinacija pembrolizumab plus aksitinib vjerojatno najbolja terapijska opcija s obzirom na ukupno preživljenje i preživljenje bez progresije bolesti. Učinkovitost ove terapije se objašnjava sinergističkim djelovanjem lijekova, imunoterapija dovodi do povećanja protutumorske aktivnosti T-limfocita, dok VEGF inhibitor suprimira angiogenezu, ali i uzrokuje povećanu infiltraciju T-limfocita u tumorsko tkivo. Pojavnost teških nuspojava kod ovih pacijenata nije značajno viša u odnosu na one sa sunitinibom. Moguće objašnjenje ove pojave leži u činjenici da je aksitinib selektivno inhibira VEGFR, dok sunitinib i pazopanib inhibiraju više tirozin kinaza. Druge najbolje opcije po ovoj studiji su: avelumab plus aksitinib i nivolumab plus ipilimumab. Bolesnici su od svih terapija najbolje tolerirali dualnu imunoterapiju, odnosno kombinaciju nivolumaba i ipilimumaba (67).

3.1.2. Druga i ostale linije liječenja

Europske smjernice za drugu i ostale linije terapije preporučuju VEGF-TKI monoterapiju koja nije iskorištena u dualnoj terapiji (inhibitor kontrolne točke plus tirozin kinazni inhibitor) prve linije. Isto vrijedi i ako se u prvoj liniji primjenjivala kombinacija dva inhibitora kontrolnih točaka. Za VEGF-refraktornu bolest, preporuka je dati kabozantinib, a mogu se dati i nivolumab ili aksitinib. Nije određena najbolja opcija za treću liniju liječenja. Može se dati jedan od lijekova za VEGF-refraktornu bolest, kombinacija lenvatiniba i everolimusa ili tivozinib (59).

Prema američkim smjernicama najbolje opcije za drugu liniju liječenja predstavljaju: kabozantinib, lenvatinib plus everolimus i nivolumab. Ostali preporučeni lijekovi za drugu liniju su: aksitinib, aksitinib plus pembrolizumab, kabozantinib plus nivolumab, ipilimumab plus nivolumab, lenvatinib plus pembrolizumab, pazopanib, sunitinib, tivozanib, a najslabiju razinu preporuke ima kombinacija aksitiniba i avelumaba. U lijekove koji su poželjni u određenim okolnostima spadaju: everolimus, bevacizumab, visoka doza IL-2, sorafenib, temsirolimus i belzutifan (21).

U jednom istraživanju drugu liniju terapije je primilo 30% bolesnika s prvom linijom imunoterapija plus TKI, a 40% s prvom linijom ipilimumab plus nivolumab. Nije bilo značajne razlike između dvije grupe po stopi odgovora i ukupnom preživljenju. U obje skupine većina bolesnika je dobila VEGF-TKI terapiju u drugoj liniji, uključujući: aksitinib, kabozantinib, lenvatinib plus everolimus, pazopanib i sunitinib. Odgovor na drugu liniju terapije bio je bolji za skupinu s ipilimumabom plus nivolumabom u prvoj liniji terapije (68).

3.1.3. Liječenje tumora sa sarkomatoidnim osobitostima

Za bolesnike s tumorima sa sarkomatoidnim osobitostima najbolje rezultate su pokazali PD-L1 inhibitori u kombinaciji s CTLA-4 ili VEGF ciljanom terapijom. Preporučene kombinacije su: bevacizumab plus atezolizumab, ipilimumab plus nivolumab, aksitinib plus pembrolizumab i avelumab plus aksitinib. Sve su se pokazale kao učinkovitije u odnosu na VEGF ciljanu monoterapiju zato što su pacijenti imali veće ukupno preživljenje na dvojnjoj terapiji (59).

3.2. Sustavno liječenje bolesnika s metastatskim nesvjetlostaničnim karcinomom bubrega

Ciljana terapija mTOR inhibitorima i tirozin kinaznim inhibitorima ima ograničen učinak za bolesnike s nesvjetlostaničnim metastatskim karcinomom bubrega. Bolesnika s ovim tipom karcinoma treba uključiti u klinička ispitivanja kad je to moguće. Kabozantinib i sunitinib su se pokazali kao lijekovi prvog izbora za ovu skupinu bolesnika (59).

NCCN smjernice kao prvu liniju za ovu skupinu bolesnika preporučuju uključivanje u kliničko istraživanje, od lijekova kao i u europskim smjernicama kabozantinib ili sunitinib čine prvu liniju terapije. Ostale terapijske mogućnosti za ovu indikaciju su: lenvatinib plus everolimus, nivolumab, nivolumab plus kabozantinib i pembrolizumab. Postoje i terapijske

opcije koje se su korisne u određenim okolnostima, u te opcije pripadaju: aksitinib, bevacizumab, bevacizumab plus everolimus, erlotinib, everolimus, nivolumab plus ipilimumab, pazopanib i temsirolimus koji se pogotovo preporučuje za bolesnike s visokim rizikom. Bevacizumab plus erlotinib je terapija izbora za bolesnike s uznapredovalim papilarnim karcinomom, što uključuje i bolesnike s karcinomom u sklopu nasljedne lejomiomatoze i karcinoma bubrežnih stanica (*engl. hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma, HLRCC*) (21).

Nije još ustanovljeno koja je uloga imunoterapije u liječenju nccRCC-a. Ispitivana je primjena pembrolizumaba kao monoterapije u liječenju uznapredovale bolesti. Najčešći histološki oblici tumora su bili: papilarni (71%), kromofobni(13%) i neklasificirani (16%). Stopa odgovora na terapiju bila je 24,8%, s tim da je skupina s neklasificiranim karcinomom imala najveću stopu objektivnog odgovora. Različite IMDC rizične skupine su imale slične stope odgovora (69).

3.3. Kontrola i praćenje

Američke smjernice preporučuju uzimanje anamneze i statusa svakih 6 do 16 tjedana za bolesnike na sustavnoj terapiji. Ako postoji klinička indikacija onda to treba biti i češće. Laboratorijsku dijagnostiku (hematološke i biokemijske pretrage) treba izvest prema potrebi, ovisno o očekivanim nuspojavama lijekova. Inicijalnu radiološku obradu (CT prsišta i CT ili MR trbuha i zdjelice) treba napraviti prije početka sustavnog liječenja, a daljnje radiološko praćenje može biti svakih 6 do 16 tjedana. Učestalost radioloških pretraga ovisi o brzini promjene stanja kod pacijenta i lokalizaciji aktivne bolesti. Inicijalna obrada bi trebala uključivati MR ili CT mozga, MR kralježnice i scintigrafiju, daljnja primjena ovih dijagnostičkih postupaka ovisi o razvoju bolesti i procjeni kliničara.

Dugoročno praćenje treba odrediti prema procjeni rizičnih faktora pojedinca za RCC, bolesnikovom ECOG statusu i njegovim željama. Praćenje može raditi i liječnik obiteljske medicine, jedanput godišnje treba uzeti anamnezu i napraviti klinički pregled bolesnika. Za bolesnike koji su prošli nefrektomiju treba napraviti laboratorijsku dijagnostiku jedanput godišnje u svrhu provjere bubrežne funkcije (uključujući određivanje brzine glomerularne filtracije). Praćenje treba uključivati i radiološke pretrage abdomena i prsišta (21).

4. Zaključak

Zadnjih godina postignut je značajan napredak u liječenju metastatskog karcinoma bubrega. Taj napredak se temelji na razvoju novih lijekova i boljem razumijevanju molekularne patogeneze karcinoma. U kliničkim ispitivanjima posebno se istaknula skupina inhibitora kontrolnih točaka koja djeluje putem imunološkog sustava. U nekoliko godina ova imunoterapija je postala dio prve linije sustavnog liječenja raka bubrega.

U tijeku su ispitivanja koja istražuju nove imunoterapije i nove indikacije za postojeće lijekove. Tako se istražuje ulogu imunoterapije kao adjuvantne terapije uz nefrektomiju za lokalni karcinom bubrega. Provode se istraživanja koja analiziraju učinke trojne terapije za bolesnike srednjeg i visokog rizika s metastatskom bolešću. Proučavaju se sljedeće kombinacije: kabozantinib-nivolumab-ipilimumab i pembrolizumab-belzutifan- lenvatinib (37).

Jedno od ograničenja u liječenju leži u činjenici da još nije pronađen dobar prediktivni marker za bolesnike na sustavnoj terapiji. Postojali su kandidati za tu ulogu iz plazme, tumora i tkiva domaćina, ali niti jedan od njih nije pokazao kliničku primjenjivost. Dodatni izazov predstavlja heterogenost karcinoma bubrega (visoka i na intratumorskoj razini), ona je problem za pronalazak klinički primjenjivog markera, ali i za odabir adekvatnog liječenja za svakog pojedinog bolesnika (35).

Uspjehom kliničkih ispitivanja imunoterapija je došla u središnje mjesto strategije liječenja bolesnika s metastatskim karcinomom bubrega. Za očekivati je da će barem u skoroj budućnosti zadržati to mjesto.

5. Zahvale

Zahvaljujem, prije svega, svojoj mentorici doc. dr. sc. Mariji Gamulin na njezinom trudu i strpljenju.

Posebno hvala mojim roditeljima, Mirni i Gojku i sestrama Josipi i Magdaleni. Oni su mi bili najveća podrška tijekom studiranja.

Matku hvala što je bio pravi prijatelj od samih početaka.

Janu i Mariji hvala na velikoj pomoći.

Hvala Mati, Marijanu i Petru na savjetima.

6. Reference

1. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S. Patologija, 5. izd. Zagreb, Medicinska naklada, 2018; str. 563-564
2. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17009.
3. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER stat fact sheets: kidney and renal pelvis cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute.
4. Dabestani S, Thorstenson A, Lindblad P, Harmenberg U, Ljungberg B, Lundstam S. Renal cell carcinoma recurrences and metastases in primary non-metastatic patients: a population-based study. *World J Urol* 2016;34:1081-6.
5. Singh D. Current updates and future perspectives on the management of renal cell carcinoma. *Life Sci.* 2021;264:118632.
6. Incidencija raka u Hrvatskoj 2019. Bilten br. 44. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2021.
7. Capitanio U, Bensalah K, Bex A i sur. Epidemiology of Renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2019;75(1):74–84.
8. Macleod LC, Hotaling JM, Wright JL, et al. Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. *J Urol* 2013;190:1657–61.
9. Schmidt LS, Linehan WM. Genetic predisposition to kidney cancer. *Semin Oncol.* 2016;43(5):566-574.
10. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A, ur. Klinička onkologija, 3 izd. Zagreb, Medicinska naklada, 2018; str. 153
11. 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(10): 1490–1504.
12. Vasudev NS, Wilson M, Stewart GD, et al. Challenges of early renal cancer detection: symptom patterns and incidental diagnosis rate in a multicentre prospective UK cohort of patients presenting with suspected renal cancer. *BMJ Open* 2020;10:e035938.
13. Thorstenson A, Bergman M, Scherman-Plogell AH, et al. Tumour characteristics and surgical treatment of renal cell carcinoma in Sweden 2005–2010: a population-based study from the national Swedish kidney cancer register. *Scand J Urol* 2014;48:231–8.
14. Hoskin, Peter, Anthony J. Neal, and Peter J. Hoskin. *Clinical oncology: basic principles and practice.* CRC Press, 2009; str. 161

15. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol.* 2002 Fall;4(4):163-70.
16. Omrčen, Tomislav, et al. "Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom bubrega." *Lije vjesnik*, 2019: (141) 336-42.
17. Vogel C, Ziegelmuller B, Ljungberg B, et al. Imaging in suspected renal-cell carcinoma: systematic review. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17:e345–55.
18. Marconi L, Dabestani S, Lam TB, et al. Systematic review and metaanalysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *Eur Urol* 2016;69:660–73.
19. Shuch B, Vourganti S, Ricketts CJ, Middleton L, Peterson J, Merino MJ, Metwalli AR, Srinivasan R, Linehan WM. Defining early-onset kidney cancer: implications for germline and somatic mutation testing and clinical management. *J Clin Oncol.* 2014 Feb 10;32(5):431-7.
20. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch (ur.). *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8. izd. Oxford, UK: Wiley-Blackwell Publications; 2016.
21. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 1.2023*
22. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289–96.
23. Ko JJ, Xie W, Kroeger N et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015; 16(3):293–300.
24. Shinder BM, Rhee K, Farrell D, Farber NJ, Stein MN, Jang TL, et al. . Surgical management of advanced and metastatic renal cell carcinoma: A multidisciplinary approach. *Front Oncol.* 2017. 31;7:107.
25. Motzer RJ, Russo P. Cytoreductive nephrectomy - patient selection is key. *N Engl J Med.* 2018;379:481–482.
26. Mejean A, Ravaud A, Thezenas S et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379(5):417–27.
27. Bex A, Mulders P, Jewett M et al. Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: the SURTIME randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019; 5(2): 164–170.

28. Hanna N, Sun M, Meyer CP, Nguyen PL, Pal SK, Chang SL, et al. Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a national cancer data base study. *J Clin Oncol* (2016) 34(27):3267–75. doi:10.1200/JCO.2016.66.7931
35. Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer* 2010;116:3378-88.
29. Bhindi B, Abel EJ, Albiges L, et al. Systematic review of the role of cytoreductive nephrectomy in the targeted therapy era and beyond: an individualized approach to metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2019;75:111–28
30. Babaian KN, Kim DY, Kenney PA, et al. Preoperative predictors of pathological lymph node metastasis in patients with renal cell carcinoma undergoing retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 2015; 193: 1101–1107.
31. Trinh QD, Sukumar S, Schmitges J, et al. Effect of nodal metastases on cancer-specific mortality after cytoreductive nephrectomy. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2096–2102
32. Zareba P, Pinthus JH, and Russo P, The contemporary role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma. *Therapeutic advances in urology*, 2018. 10(11): p. 335–342.
33. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol* (2012) 23(4):973–80.
- Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* (2011) 117(13):2873–82.
34. Hall DR, B, Abel EJ, The evolving role of metastasectomy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*. 2020;47:379–388.
35. Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(4):354–66.
36. Xu JX, Maher VE, Zhang L, et al. FDA approval summary: nivolumab in advanced renal cell carcinoma after anti-angiogenic therapy and exploratory predictive biomarker analysis. *Oncology*. 2017;22:311–17.
37. Rambhia A, Patel RD, Okhawere KE, Korn TG, Badani KK. Immunotherapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Brief History, Current Trends, and Future Directions. *Urol Oncol* (2021) 39(10):664–77.

38. Verzoni E, Carten G, Cortesi E, et al. Real-world efficacy and safety of nivolumab in previously-treated metastatic renal cell carcinoma, and association between immune-related adverse events and survival: the Italian expanded access program. *J Immunother cancer* 2019;7(1):99.
39. Ghatalia P, Zibelman M, Geynisman DM, Plimack ER. Checkpoint inhibitors for the treatment of renal cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2017;18(1).
40. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. 2020;5(6):e001079.
41. Fecher LA, Agarwala SS, Hodi FS, Weber JS. Ipilimumab and its toxicities: a multidisciplinary approach. *Oncologist*. 2013;18(6):733-743.
42. P. S. Abbas Abul K., Lichtman Andrew H., Stanična i molekularna imunologija, 8. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2018; str. 321
43. Juretić A, Bašić-Koretić M. Klinička imunoterapija raka blokadom molekularnih interakcija negativne povratne sprege. *Liječ Vjesn*, 2017, 139, 168-172.
44. Angulo JC, Shapiro O. The changing therapeutic landscape of metastatic renal cancer. *Cancers (Basel)* 2019;11(9):1–13.
45. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443-2454.
46. Hammers, H., Plimack, E., Infante, J., Ernstoff, M., Rini, B., McDermott, D. et al. (2014) Phase I study of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 32(Suppl. 15): 4504.
47. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):829-841.
48. Iacovelli R, Nole` F, Verri E et al. Prognostic role of PD-L1 expression in renal cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Target Oncol* 2016; 11(2): 143–148.
49. Gulley JL, Rajan A, Spigel DR, et al. Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-smallcell lung cancer (JAVELIN Solid Tumor): dose-expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2017;18:599-610
50. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1103-1115.

51. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2018;378(2):158-168.
52. Dizman N, Arslan ZE, Feng M, Pal SK. Sequencing Therapies for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Urol Clin North Am.* 2020;47(3):305-318.
53. Taylor MH, Lee CH, Makker V, et al. Phase IB/II Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma, Endometrial Cancer, and Other Selected Advanced Solid Tumors [published correction appears in *J Clin Oncol.* 2020 Aug 10;38(23):2702]. *J Clin Oncol.* 2020;38(11):1154-1163.
54. Rini BI, Pal SK, Escudier BJ, Atkins MB, Hutson TE, Porta C, Verzoni E, Needle MN, McDermott DF. Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): a phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study. *Lancet Oncol.* 2020 Jan;21(1):95-104.
55. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369(8):722-731.
56. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A, ur. *Klinička onkologija*, 3 izd. Zagreb, Medicinska naklada, 2018; str. 107
57. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(22):2271-2281.
58. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1814-1823.
59. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update [published online ahead of print, 2022 Mar 25]. *Eur Urol.* 2022;S0302-2838(22)01676-1.
60. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(5):427-434.
61. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019;30(5):706-720.
62. Gartrell BA, Coleman RE, Fizazi K, et al. Toxicities following treatment with bisphosphonates and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand inhibitors in patients with advanced prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;65(2):278-286.
63. Miccio JA, Oladeru OT, Jun Ma S, Johung KL. Radiation Therapy for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Urol Clin North Am.* 2020;47(3):399-411.

64. Escudier B. Combination Therapy as First-Line Treatment in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1176-1178.
65. Benamran D, Albiges L, Bex A, et al. Treatment Options for De Novo Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma: Current Recommendations and Future Insights. *Eur Urol Oncol.* 2022;5(1):125-133.
66. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1116-1127.
67. Mori K, Mostafaei H, Miura N, et al. Systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma in the first-line setting: a systematic review and network meta-analysis. *Cancer Immunol Immunother.* 2021;70(2):265-273.
68. Dudani S, Graham J, Wells JC, et al. First-line Immuno-Oncology Combination Therapies in Metastatic Renal-cell Carcinoma: Results from the International Metastatic Renal-cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol.* 2019;76(6):861-867.
69. Lee J-L, Ziobro M, Gafanov R, et al. KEYNOTE-427 cohort B: first-line pembrolizumab (PEMBRO) monotherapy for advanced non-clear cell renal cell carcinoma (NCC-RCC). *J Clin Oncol* 2019;37(15_suppl): 4569.

7. Životopis

Rođen sam u Zagrebu 1997. godine. Pohađao sam OŠ Pavleka Miškine i OŠ Izidora Kršnjavoga. Srednjoškolsko obrazovanje sam završio u II. gimnaziji Zagreb, tijekom tog razdoblja s uspjehom sam sudjelovao na županijskim i državnim natjecanjima iz debate i trenirao sam tenis. Medicinski fakultet u Zagrebu sam upisao 2015. godine.