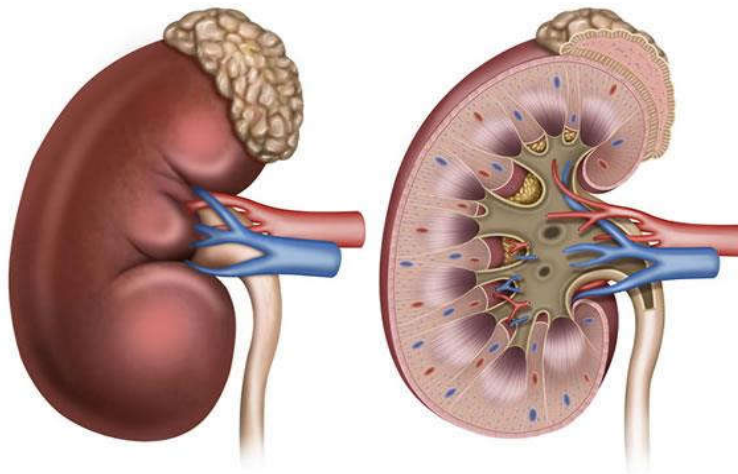




ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ.
ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ.**



ΦΟΙΤΗΤΕΣ: ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΙΝΤΖΙΛΑΚΗΣ, ΙΩΑΝΝΗΣ ΖΙΚΕ

ΑΜ : 18498, 18674

Εισηγήτρια: ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ ΧΡΙΣΤΙΝΑ, ΛΕΚΤΟΡΑΣ

Ευχαριστίες

Θα θέλαμε με την ολοκλήρωση της πτυχιακής μας εργασίας να ευχαριστήσουμε, τις οικογένειες μας, για τη συμπαράσταση που μας παρείχαν καθ' όλη την διάρκεια των σπουδών μας.

Επίσης, θα θέλαμε να εκφράσουμε τις ευχαριστίες μας στην εισηγήτρια της πτυχιακής μας, Λέκτορ Παπανικολάου Χριστίνα, που με την λεπτομερή καθοδήγηση και στήριξή της, συνέβαλε σημαντικά στην ορθή εκπόνηση της εργασίας μας.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	3
Abstract	4
Εισαγωγή.....	5
Α Μέρος.....	6
1. Ανατομία νεφρών.....	6
1.1 Οι νεφροί	6
1.2 Παρασπειραματική συσκευή.....	7
1.3 Αγγείωση των νεφρών.....	8
1.4 Νεύρα των νεφρών.....	8
1.5 Επινεφρίδια	8
1.6 Ανώτερη αποχετευτική μοίρα.....	9
1.7 Κατώτερη αποχετευτική μοίρα	9
2. Φυσιολογία των νεφρών.....	9
2.1 Παθοφυσιολογία	10
2.2 Όγκοι νεφρού	11
3. Κακοήθη νεοπλάσματα	13
4. Ορισμός καρκίνου των νεφρών	15
5. Αιτιολογία της νόσου.....	15
6. Κλινική εικόνα	16
7. Διάγνωση	17
8. Διαφορική διάγνωση	17
9. Πρόγνωση και πρόληψη.....	18
10. Στάδια της νόσου	19
11. Θεραπεία	22
Β Μέρος.....	24
1. Ο ρόλος του νοσηλευτή	24
2. Λήψη του ιστορικού	24
3. Ο ρόλος του νοσηλευτή στην φυσική εκτίμηση/φυσική εξέταση.....	25
4. Ο ρόλος του νοσηλευτή στην διάγνωση.....	25
5. Ο ρόλος του νοσηλευτή στις εργαστηριακές εξετάσεις.....	26
6. Ο ρόλος του νοσηλευτή στην βιοψία του νεφρού	26
7. Προεγχειρητική νοσηλευτική φροντίδα	26
8. Μετεγχειρητική νοσηλευτική φροντίδα	27
9. Ο ρόλος του νοσηλευτή στην χημειοθεραπεία	28

10. Ο ρόλος του νοσηλευτή στην αιμοκάθαρση	28
11. Ψυχοκοινωνική αποκατάσταση.....	29
12. Ο ρόλος του νοσηλευτή στην ψυχολογία του καρκινοπαθούς	30
Τ Μέρος.....	31
1. Τα νέα δεδομένα.....	31
Περιεχόμενα εικόνων-πινάκων	86
Βιβλιογραφία.....	87

Περίληψη

Σκοπός: η παρουσίαση των σταδίων και των συμπτωμάτων του καρκίνου των νεφρών και οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές. Ακόμη, αναλύεται ο ρόλος του νοσηλευτή στη φροντίδα του ασθενή που πάσχει από καρκίνο των νεφρών και οι απαιτούμενες νοσηλευτικές παρεμβάσεις.

Υλικό και μέθοδος: πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση σε διεθνείς επιστημονικές βάσεις με σκοπό τη συλλογή δεδομένων σχετικά με τη νόσο του καρκίνου των νεφρών.

Αποτελέσματα: ο καρκίνος των νεφρών δεν παρουσιάζει σαφή αιτιολογία, γεγονός που δυσχεραίνει τη διάγνωσή του. Η θεραπευτική αντιμετώπιση, η οποία καθορίζεται ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου και το στάδιο, περιλαμβάνει την χειρουργική αφαίρεση του όγκου και την συντηρητική θεραπεία.

Συμπεράσματα: το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών που πάσχουν από καρκίνο των νεφρών έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, ενώ ο ρόλος του νοσηλευτή σε όλη την πορεία της ασθένειας, από τη διάγνωση έως τη θεραπεία της, είναι καθοριστικής σημασίας για την πορεία της υγείας του ασθενή.

Λέξεις-κλειδιά: καρκίνος των νεφρών, σταδιοποίηση καρκίνου των νεφρών, ρόλος νοσηλευτή.

Abstract

Purpose: the presentation of the stages and symptoms of kidney cancer and the available treatment options. The role of the nurse in the care of the patient suffering from kidney cancer and the required nursing interventions are also analyzed.

Material and method: a literature search was conducted in international scientific databases in order to collect data on kidney cancer.

Results: Kidney cancer has no clear etiology, which makes it difficult to diagnose. Treatment, which is determined by the type of cancer and the stage, includes surgical removal of the tumor and conservative treatment.

Conclusions: The survival rate of patients with kidney cancer has increased in recent years, while the role of the nurse throughout the course of the disease, from diagnosis to treatment, is crucial for the course of the patient's health.

Keywords: kidney cancer, kidney cancer staging, nurse role.

Εισαγωγή

Η αύξηση του ποσοστού εμφάνισης του καρκίνου των νεφρών τα τελευταία χρόνια οφείλεται στον σύγχρονο τρόπο ζωής των ανθρώπων, όπου το κάπνισμα, το ανθυγιεινό φαγητό και το άγχος κυριαρχούν στην καθημερινότητα.

Στα αρχικά στάδια της νόσου σπάνια υπάρχουν συμπτώματα, και αυτά μπορεί να μην εκτιμηθούν, όπως ένα επεισόδιο αιματουρίας ή ένα αίσθημα βάρους δεξιά ή αριστερά από τη μέση. Η ανίχνευση και η σταδιοποίησή του γίνεται με την χρήση απεικονιστικών μεθόδων και οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν την χειρουργική θεραπεία και τη μερική ή ολική νεφρεκτομή και τη συντηρητική θεραπεία.

Ο ρόλος του νοσηλευτή είναι ιδιαίτερα σημαντικός για την πορεία της υγείας του ασθενή και περιλαμβάνει τη συμμετοχή του στην όλη διαδικασία από τη διάγνωση έως και την ίαση από την ασθένεια.

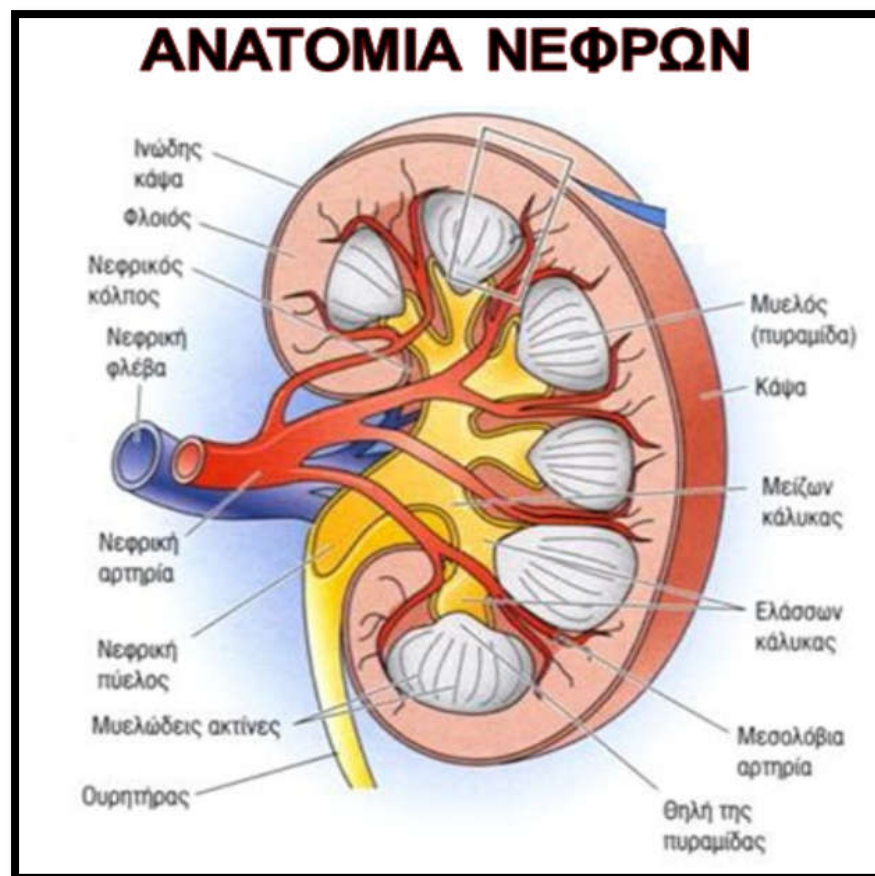
Σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας ήταν η παρουσίαση του καρκίνου των νεφρών και η αναφορά στα συμπτώματα, τη διάγνωση, τα στάδια και τη θεραπεία της νόσου. Επιπλέον, η εργασία παρουσιάζει το ρόλο του νοσηλευτή στον καρκίνο των νεφρών από το στάδιο της διάγνωσης μέχρι και τη θεραπεία του ασθενή ή την υποστήριξή του στο τελικό στάδιο της νόσου.

Α Μέρος

1. Ανατομία νεφρών

1.1 Οι νεφροί

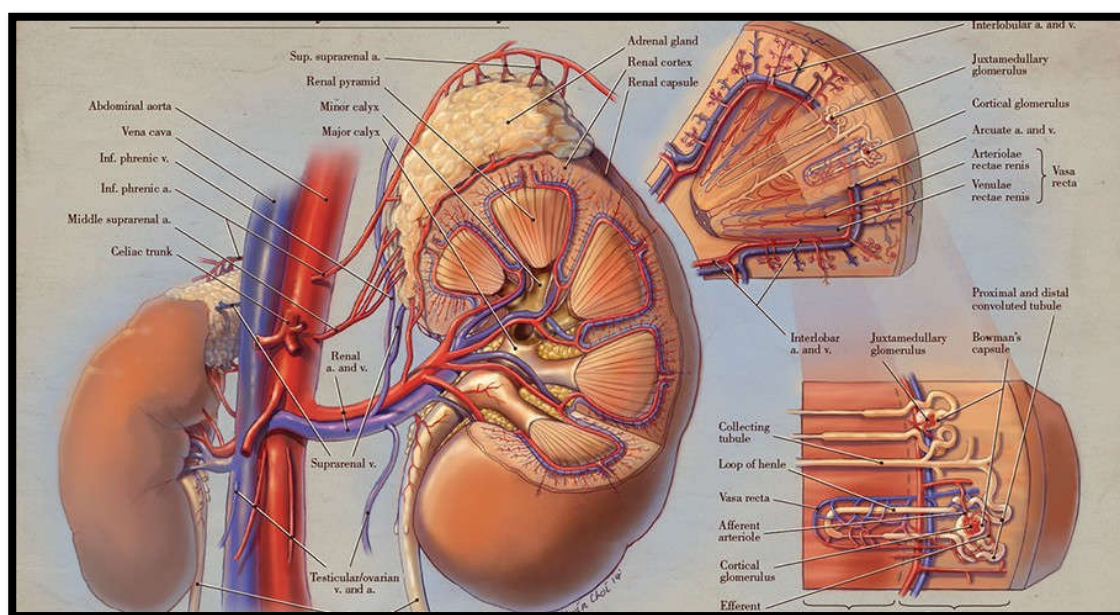
Οι νεφροί είναι όργανα του ανθρώπινου σώματος που βρίσκονται στον οπισθοπεριτονιακό χώρο εκατέρωθεν της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, με τον κάτω πόλο του νεφρού να φτάνει μέχρι τον 3ο οσφυϊκό σπόνδυλο. Το σχήμα των νεφρών μοιάζει με σχήμα φασολιού με το βάρος του κάθε νεφρού να είναι περίπου 120-300gr, το μήκος 10-12 εκατοστά, το πλάτος 5-6 εκατοστά και το πάχος 4 εκατοστά (Netter et al., 2014).



Εικόνα 1: Ανατομία νεφρών (Netter et al., 2014).

Οι νεφροί αποτελούνται δύο επιφάνειες, εξωτερικά από την φλοιώδη ζώνη που περιλαμβάνει τα σπειράματα και αρκετά τμήματα του σωληναριακού συστήματος και η οποία διεισδύει στο μυελό και δημιουργεί τους νεφρικούς στύλους του Bertini και

εσωτερικά από την μυελώδη ζώνη που αποτελείται από αρκετούς νεφρικούς λοβούς και σχηματίζει 8 – 12 κωνοειδείς περιοχές, τις νεφρικές πυραμίδες (Netter et al., 2014).



Εικόνα 2: Ανατομική λειτουργία των νεφρών (Netter et al., 2014).

Η κύρια λειτουργία της φλοιώδους ζώνης είναι η σπειραματική διήθηση, η σωληναριακή επαναρόφηση και η σωληναριακή απέκκριση, ενώ η κύρια λειτουργία της μυελώδους ζώνης είναι η συμπίκνωση των ούρων (Netter et al., 2014).

1.2 Παρασπειραματική συσκευή

Η παρασπειραματική συσκευή αποτελεί ένα μικρό ενδοκρινικό όργανο του νεφρώνα, η οποία λειτουργεί ως ανιχνευτής της επαρκούς αιμάτωσής τους και εκτιμά τον όγκο του αίματος που κυκλοφορεί. Εντοπίζεται στην αγγειακή πύλη του σπειράματος και αποτελείται από το εξωσπειραματικό μεσάγγειο, την πυκνή κηλίδα, το τελικό τμήμα του προσαγωγού αρτηριδίου με τα ρενινοπαραγωγά κοκκώδη κύτταρα και από το αρχικό τμήμα του απαγωγού αρτηριδίου. Βασική λειτουργία της παρασπειραματικής συσκευής είναι η παραγωγή κι έκκριση της ρενίνης από τα κοκκώδη κύτταρα προς τον εξωκυτταρικό ενδιάμεσο χώρο (Richard et al., 2015).

1.3 Αγγείωση των νεφρών

Η νεφρική αρτηρία διαιρείται στις μεσολόβιες αρτηρίες που εντοπίζονται μέσα στον φλοιό ανάμεσα στους κάλυκες. Στο σημείο ανάμεσα στον φλοιό και μυελό οι μεσολόβιες αρτηρίες διαιρούνται σε τοξοειδείς αρτηρίες, οι οποίες διακλαδίζονται σε μεσολοβίδιες αρτηρίες (Richard et al., 2015).

Η μυελώδης μοίρα είναι το μόνο σημείο όπου δεν εισέρχονται αρτηρίες. Τα προσαγωγά αρτηρίδια των σπειραμάτων προέρχονται από τις μεσολοβίδιες αρτηρίες οι οποίες τα συνδέουν με το σπείραμα, με την παροχή του αίματος στις περιοχές της φλοιώδους και μυελώδους μοίρας να προέρχεται από τα μετασπειραματικά απαγωγά αρτηρίδια (Richard et al., 2015).

Ανάλογα με την περιοχή που βρίσκονται διακρίνονται στα απαγωγικά αρτηρίδια της παραμυελώδους μοίρας, τα οποία αντιπροσωπεύουν τα τροφοφόρα αγγεία του μυελού που διακλαδίζονται σε ευθεία κατιόντα ευθεία αρτηρίδια αλλά και αρτηρίδια που βρίσκονται στον φλοιό. Όλη αυτή η δομή των αρτηριδίων δημιουργεί το τριχοειδικό πλέγμα αγγείων του φλοιού (Richard et al., 2015).

1.4 Νεύρα των νεφρών

Οι νεφροί συνδέονται με το συμπαθητικό νευρικό σύστημα μέσω των νευρικών ινών κατά μήκος του τοιχώματος της νεφρικής αρτηρίας στην περιοχή του έξω χιτώνα, με τα περισσότερα νεφρικά νεύρα να εντοπίζονται στα τοιχώματα της νεφρικής πυέλου (Richard et al., 2015).

Οι απαγωγές νεφρικές ίνες ξεκινούν από το νεφρό και μέσω των απαγωγών συμπαθητικών νευρών καταλήγουν στα ραχιαία γάγγλια. Τα ερεθίσματα μεταφέρονται ομόπλευρα κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης σηματοδοτώντας το κεντρικό νευρικό σύστημα αλλά και το ετερόπλευρο νεφρό (Richard et al., 2015).

1.5 Επινεφρίδια

Τα επινεφρίδια είναι ένα ενδοκρινικό όργανο που εκκρίνει ορμόνες κατευθείαν στην κυκλοφορία του αίματος. Ο κάθε αδένας έχει βάρος 7-8gr κι εντοπίζονται πάνω από τους νεφρούς στον οπισθοπεριτονιακό χώρο ή στην εσωτερική επιφάνεια των άνω πólων τους (Φούντας, 2015).

1.6 Ανώτερη αποχετευτική μοίρα

Η άνω αποχετευτική μοίρα περιλαμβάνει τη νεφρική πύελο και τον ουρητήρα. Η νεφρική πύελος έχει σχήμα χοάνης και βρίσκεται στο εσωτερικό του νεφρού. Προεκτείνεται στον ουρητήρα και βοηθάει μέσω συσπάσεων την μεταφορά των ούρων από το νεφρό στον ουρητήρα και τελικά στην ουρήθρα.

Όσον αφορά τον ουρητήρα είναι ένας ινομυώδης σωλήνας μήκους 22-30cm που χωρίζεται σε δύο μέρη και ενώνει το νεφρό με την ουροδόχο κύστη. Κάθε νεφρό είναι συνδεδεμένο με έναν ουρητήρα (Φούντας, 2015).

1.7 Κατώτερη αποχετευτική μοίρα

Η κατώτερη αποχετευτική μοίρα περιλαμβάνει την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα. Η ουροδόχος κύστη είναι ένα κοίλο μυώδες όργανο με μέγεθος που ποικίλλει ανάλογα με την πληρότητά της. Εντοπίζεται στο πάνω μέρος της πυελικής κοιλότητας και αποτελείται κυρίως από λείο μυ και κολλαγόνο και, σε πολύ μικρότερο βαθμό, ελαστίνη (Φούντας, 2015).

Το σχήμα της είναι σχήμα τριγώνου πετάλου, με τα τοιχώματα της ουροδόχου κύστης εξωτερικά να αποτελούνται από έναν λεπτό ινώδη χιτώνα, έναν μυϊκό χιτώνα και εσωτερικά από βλεννογόνο. Όταν το περιεχόμενο της ουροδόχου κύστης φτάνει στα 200-300ml διεγείρονται οι τασεοϋποδοχείς με αποτέλεσμα την εμφάνιση ανάγκης για ούρηση, ενώ στα 500ml γίνεται σύσπασή της με αποτέλεσμα την απελευθέρωση των ούρων (Φούντας, 2015).

2. Φυσιολογία των νεφρών

Η σωστή λειτουργία των νεφρών περιλαμβάνει τη συνεχή ροή και το φιλτράρισμα αίματος η οποία διαδικασία αυτή συμβαίνει σε μικροσκοπικό επίπεδο από τα νεφρικά σωμάτια, τα οποία το καθένα αποτελείται από ένα σπείραμα και μία κάψουλα Bowman (Gerich, 2010).

Οι νεφροί διατηρούν ένα σταθερό όγκο και μία σταθερή σύσταση στα διαλύματα του ανθρώπινου σώματος, εξισορροπώντας τυχών διακυμάνσεις τους. Οι

λειτουργίες των νεφρών διακρίνονται στις εξής κατηγορίες: ρυθμιστικές, απεκκριτικές και σύνθεση ορμονών και ενεργοποίηση ανενεργών ενζύμων (Gerich, 2010).

Με τις ρυθμιστικές λειτουργίες του ο νεφρός διατηρεί σταθερό τον όγκο και την σύσταση των διαλυμάτων του ανθρώπινου σώματος (διήθηση, απέκκριση, επαναρρόφηση). Το φιλτράρισμα του αίματος γίνεται στο νεφρώνα μέσω της κατακράτησης ή αποβολής νερού, ηλεκτρολυτών ή οξέων ανάλογα με την κατάσταση. Η ρύθμιση της κατακράτησης ή αποβολής διαφόρων μετάλλων όπως φώσφορος, μαγνήσιο κτλ. όπως κι επίσης ιόντων υδρογόνου, εξασφαλίζουν την σταθερότητα της οσμωτικής πίεσης των κυττάρων του ανθρώπινου σώματος (Gerich, 2010).

Με τις απεκκριτικές τους λειτουργίες οι νεφροί μπορούν να ρυθμίσουν την αποβολή τοξινών και άλλων προϊόντων του μεταβολισμού όπως φαρμάκων μέσω της απέκκρισης των ούρων, με σκοπό της διατήρηση της εσωτερικής ομοιόστασης του ανθρώπινου οργανισμού (Gerich, 2010).

Οι νεφροί μπορούν να συνθέσουν ή να ενεργοποιήσουν ανενεργά ένζυμα που συμμετέχουν σε πολλές λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού. Τα κοκκώδη κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής παράγουν την ορμόνη ρεννίνη με αποτέλεσμα την κατάλυση της σύνθεσης του αγγειοτασινογόνου και αγγειοτασίνης I. Με την δράση ενζύμων η αγγειοτασίνη I μετατρέπεται σε αγγειοτασίνη II, η οποία εμπλέκεται στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και του ισοζυγίου νατρίου. (Gerich, 2010).

Οι νεφροί ρυθμίζουν την ωρίμανση των ερυθροκυττάρων στον μυελό των οστών μέσω της παραγωγής της ερυθροποιητίνης και κατά συνέπεια επηρεάζουν την διαδικασία της ερυθροποίησης. Ακόμη, οι νεφροί συμμετέχουν στην ενεργοποίηση της ανενεργούς μορφής της βιταμίνης D (Gerich, 2010).

2.1 Παθοφυσιολογία

Το εγγύς εσπειράμενο σωληνάριο αποτελεί την περιοχή ανάπτυξης του καρκίνου του νεφρού. Εμφανίζεται στον νεφρικό φλοιό από τον οποίο και εξορμάται προς το περινεφρικό λίπος μέχρι και την περιτονία του Gerota. Σε περιπτώσεις που λάβει μεγάλες διαστάσεις καταλαμβάνει όλο τον οπισθοπεριτονιακό χώρο (Τρίγκα και συν., 2014).

Σε μακροσκοπικό επίπεδο ο όγκος είναι χρώματος πορτοκαλί-κίτρινου λόγω της εναπόθεσης λιπιδίων ενώ αρκετά συχνά εμφανίζει ψευδοκάψα αποτελούμενη από

συμπιεσμένο νεφρικό παρέγχυμα, φλεγμονώδη κύτταρα και ινώδη συνδετικό ιστό (Τρίγκα και συν., 2014).

Αρκετά συχνή είναι η διήθηση της νεφρικής φλέβας με αποτέλεσμα η κατάληξη του όγκου μέχρι και στην περιοχή της καρδιάς. Συνήθως τα κύτταρα του καρκίνου του νεφρού είναι μεγάλα πολυγωνικά με διαυγές ή κοκκώδες κυτταρόπλασμα ενώ σπάνια συναντώνται κύτταρα με σαρκωματώδη διαμόρφωση που αναπτύσσονται σε δεσμίδες ή στρώματα (Τρίγκα και συν., 2014).

Η πιο συχνή διαταραχή της λειτουργίας των νεφρών που σχετίζεται με την ύπαρξη καρκίνου των νεφρών είναι η ύπαρξη αίματος στα ούρα. Σε περιπτώσεις έντονης αιμορραγίας το αίμα στα ούρα είναι ζωηρού χρώματος, ενώ σε περιπτώσεις που η αιμορραγία γίνεται αργά το χρώμα είναι σκούρο. Η ύπαρξη πόνων στην περιοχή της πλάτης-μέσης μπορεί να αποτελεί ένδειξη για ύπαρξη του καρκίνου των νεφρών στην περίπτωση που ο όγκος ασκεί πίεση στους περιβάλλοντες ιστούς και νεύρα (Τρίγκα και συν., 2014).

Επειδή επίσης τα νεφρά έχουν σημαντικό ρόλο στην πέψη όπως και στον μεταβολισμό των τροφών η απώλεια βάρους ή απώλεια όρεξης ή και τα δύο είναι ανησυχητικά συμπτώματα που μπορεί να οφείλονται στην μη σωστή λειτουργία των νεφρών και κατά συνέπεια στον καρκίνο των νεφρών (Τρίγκα και συν., 2014).

2.2 Όγκοι νεφρού

Οι **νεφρικές κύστες** αποτελούν τις πιο κοινές νεφρικές αλλοιώσεις με το 70% των νεφρικών όγκων να είναι νεφρικές κύστες. Μπορεί να είναι μονήρης, πολλαπλές ή αμφίπλευρες και μπορούν να απεικονιστούν με αξονική τομογραφία, υπερηχογράφημα και μαγνητική τομογραφία (Πεκτασίδης, 2016).

Οι **απλές ή μη επιπληγμένες** κύστες είναι καλοήθεις κύστες με λεπτό τριχοειδές και ομαλό περίγραμμα, με ποσοστό κακοήθειάς 1,7% (Πεκτασίδης, 2016).

Οι **ελάχιστα επιλεγμένες** κύστες είναι καλοήθεις κύστες με λεπτό, τριχοειδές και ομαλό περίγραμμα όπως επίσης και ελάχιστη ασβέστωση, με βαθμό κακοήθειάς 18,5% 16III (Πεκτασίδης, 2016).

Οι **επιλεγμένες κύστες** είναι κυστικές μάζες απροσδιόριστου σχήματος με παχύ και ανώμαλο τοίχωμα. Το ποσοστό κακοήθειάς τους είναι 33% και χρήζουν περαιτέρω χειρουργικής διερεύνησης (Πεκτασίδης, 2016).

Το **θυλώδες αδένωμα νεφρού** είναι μικρές στέρεες φλοιώδεις αλλοιώσεις των νεφρών που πιθανώς έχουν καλοήγη πορεία. Για να θεωρηθούν επιβλαβή θα πρέπει ιστολογικά να έχουν μέγεθος μικρότερο ή ίσο από 5mm (Πεκτασίδης, 2016).

Το **ογκοκύττωμα** αποτελεί τον πιο συνηθισμένο καλοήγη όγκο. Μακροσκοπικά είναι ένας αρκετά καλά περιγεγραμμένος όγκος με χρώμα σκούρο καφέ και περιβάλλεται από κάψα. Σε ένα ποσοστό 33% εμφανίζει στο κέντρο του μία αστεροειδής ουλή όπως κι αιμορραγικές εστίες σε ποσοστό 20% (Πεκτασίδης, 2016).

Το **μετανεφρικό αδένωμα** αποτελεί νεφρική αλλοίωση με ιστολογικά χαρακτηριστικά καλοήθους όγκου και μεγάλο μέγεθος όγκου. Το μέσο μέγεθος είναι στα 5,5cm και μπορεί να φτάσει μέχρι τα 15 cm (Πεκτασίδης, 2016).

Το **αγγειομυολίπωμα** αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες, διαφοροποιημένο λιπώδη ιστό και αγγεία στα τοιχώματα του όγκου. Υπάρχει η πιθανότητα αιμορραγίας με απειλητικές συνέπειες για την ανθρώπινη ζωή (Πεκτασίδης, 2016).

Το **κυστικό νέφρωμα** μπορεί να εντοπιστεί από τα συμπτώματα που προκαλεί όπως αιματουρία, κοιλιακή μάζα και πόνος, αλλά μόνο ακτινολογικά μπορεί να ταυτοποιηθεί. Συνήθως είναι μονήρη με ποικιλία μεγέθους (μέσο μέγεθος είναι τα 9cm) και φέρουν ασβεστοποιήσεις κατά μήκος τους, ενισχυμένα διαφράγματα και προεξοχές (Πεκτασίδης, 2016).

Ο **μικτός επιθηλιακός και στρωματικός όγκος** φαίνεται απεικονιστικά σαν μία πολύπλοκη κυστική μάζα κατηγορίας III ή IV κατά Bosniak. Είναι σύνθετος όγκος που αποτελείται από κυψελίδες κυττάρων, μεγάλες κύστες και μικροκύστες (Πεκτασίδης, 2016).

Το **υπερνέφρωμα ή αδеноκαρκίνωμα του νεφρού ή όγκος του Grawits** αποτελεί το 2,8% όλων των καρκίνων του ανθρώπου και αντιπροσωπεύει το 85% των πρωτοπαθών κακοηθών νεοπλασμάτων του νεφρού. Το υπερνέφρωμα είναι μία εξαιρετικά επιθετική μορφή καρκίνου με το ένα τρίτο των περιπτώσεων να καταλήγουν σε μεταστάσεις και το 40% των ασθενών που προσβάλλονται να καταλήγουν σε αυτή τη νόσο τελικά (Σπυριδόπουλος και συν., 2016).

Οι αιτιολογικοί παράγοντες περιλαμβάνουν το κάπνισμα, την καθιστική ζωή και τη διατροφή. Οι καπνιστές έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες εμφάνισης αυτού του είδους καρκίνου από ότι οι μη καπνιστές. Η παχυσαρκία, το άγχος και η κατανάλωση

ανθυγιεινού φαγητού συμβάλλουν στην αύξηση των πιθανοτήτων εμφάνισής του (Σπυριδόπουλος και συν., 2016).

Ακόμη, άτομα που πάσχουν από πολυκυστική νόσο των νεφρών και με πεταλοειδής νεφρούς επίσης έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου αυτής, καθώς και άτομα που εμφανίζουν καλοήθεις όγκους (Σπυριδόπουλος και συν., 2016).

Το υπερνέφρωμα μπορεί να παραμείνει ασυμπτωματικό για αρκετά χρόνια ή μπορεί να εντοπιστεί τυχαία κατά την διάρκεια απεικονιστικού ελέγχου. Σε ένα ελάχιστον ποσοστό περίπου 10% παρατηρούνται συμπτώματα αιματουρίας, ψηλαφητής μάζας και οσφυϊκού πόνου (Σπυριδόπουλος και συν., 2016).

Για τη διάγνωση του υπερνεφρώματος δεν υπάρχουν συγκεκριμένα εργαστηριακά ευρήματα. Η αναιμία, η αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων, τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα και το σύνδρομο Stauffer αποτελούν τυχαίοι παράγοντες εντοπισμού του. Συνήθως το υπερνέφρωμα εντοπίζεται τυχαία με υπερηχογράφημα ή αξονική τομογραφία. Στο υπερηχογράφημα παρατηρείται μία συμπαγής μάζα με κύστες και πολλές φορές την παρουσία νεκρωτικών ή και αιμορραγικών περιοχών. Η ακρίβεια της απεικονιστικής μεθόδου αυτής φτάνει στα 98% (Σπυριδόπουλος και συν., 2016).

Η θεραπεία περιλαμβάνει τη ριζική νεφρεκτομή με την αφαίρεση του νεφρού, με το εγγύς τμήμα του ουρητήρα, τα περινεφρικό λίπος και τα επινεφρίδια και περιφερειακούς αδένες. Η λεμφαδενεκτομή απαιτείται μόνο για αφαίρεση των διογκωμένων ή προσβεβλημένων λεμφαδένων. Καθιερωμένη τεχνική αποτελεί η μερική νεφρεκτομή κατά την οποία αφαιρούνται όγκοι σε μονήρη νεφρό όπως επίσης και όγκους χαμηλού σταδίου T1 (Σπυριδόπουλος και συν., 2016).

3. Κακοήθη νεοπλάσματα

Με τον όρο κακοήθη νεοπλάσματα του νεφρού περιγράφουμε μια ετερογενή ομάδα κακοήθων επιθηλιακών νεοπλασμάτων του επιθήλιου με μορφολογία που προσεγγίζει την μορφολογία του αδενοκαρκινώματος και που αναπτύσσονται από τα κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων.

Οι κυριότερες μορφές νεφροκυτταρικού καρκίνου είναι οι εξής (Σπυριδόπουλος και συν., 2016):

- **Λειομύωσαρκωμα:** Αποτελεί είδος καλοήθους όγκου που προέρχεται από λεία μυϊκά κύτταρα. Εμφανίζεται συνήθως στην νεφρική κάψα ή στον φλοιό των νεφρών.

- **Λιποσάρκωμα:** Αποτελεί μεγάλου μεγέθους περιγεγραμμένου όγκου που εμφανίζεται στην οπισθοπεριτονιακή περιοχή. Προέρχεται από αδιαφοροποίητα μεσεγχυματικά κύτταρα της κάψας του νεφρού και συχνά συνοδεύεται από ινώδη σκλήρυνση της περιοχής αυτής. Ιστολογικά εντοπίζονται ομοιότητες με το λιποσάρκωμα και ο πιο συχνός τύπος είναι το μυξοειδές λιποσάρκωμα. Σημαντικό κλινικό στοιχείου του λιποσαρκώματος είναι η απουσία αιματουρίας ακόμα και σε όγκους μεγάλου μεγέθους, ενώ σπάνια δίνει μεταστάσεις.
- **Αγγειοπερικύτωμα:** Αποτελεί σπάνιο όγκο καλά περιγεγραμμένο. Ξεκινά από την νεφρική κάψα και επεκτείνεται στην περιφέρειά της. Η προέλευση του βρίσκεται στα περικύτταρα της έξω επιφάνειας των τριχοειδών. Μοιάζει ιστολογικά με τον όγκο της παρασπειραματική συσκευής όμως μετά τη νεφρεκτομή στο αιμαγγειοπερικύτωμα παραμένει το σύμπτωμα της υπέρτασης. Δίνει μεταστάσεις μέσω της ροής του αίματος και θεραπεύεται με νεφρεκτομή.
- **Ινοσάρκωμα:** Αποτελεί όγκο προερχόμενο από την νεφρική κάψα και εξελίσσεται με ταχύτατους ρυθμούς, ενώ παρουσιάζει ανθεκτικότητα στην ακτινοβολία και χημειοθεραπεία.
- **Οστεοσάρκωμα:** Αποτελεί σπάνιο νεόπλασμα του νεφρού καθώς μόνο 5 περιπτώσεις έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα. Ο συγκεκριμένος όγκος δίνει εύκολα μεταστάσεις και εμφανίζει υποτροπές. Μπορεί να προσβάλει άτομα ηλικίας <40 ετών, με ίσα ποσοστά προσβολών σε γυναίκες και άνδρες. Είναι ασυμπτωματικός όγκος και διαγιγνώσκεται όταν οι όγκοι του είναι σταδίου T3 ή T4.
- **Αδενοκαρκίνωμα νεφρού:** αναφέρεται παραπάνω.
- **Διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα:** Αποτελείται από καρκινικά κύτταρα που έχουν διαυγές ή ιωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα, τα οποία εντοπίζονται στο εσωτερικό ενός δικτύου αγγείων. Στο 25% των περιπτώσεων επικρατεί νέκρωση σε ορισμένες περιοχές όπως επίσης και κυστική εκφύλιση.
- **Νεφροβλάστωμα ή όγκος του Wilm's:** Είδος κακοήθους όγκου που παρουσιάζεται κατά την παιδική ηλικία. Αποτελεί το 20-25% των περιπτώσεων όλων των κακοήθων νεοπλασμάτων. Κύριο χαρακτηριστικό είναι η πολυεστιακότητα με συμπτώματα την

αιματοουρία και υπέρταση, συνέπεια της αυξημένης παραγωγής ρεννίνης.

- **Θηλώδες καρκίνωμα νεφρού:** Αποτελεί το 10-15% των νεφροκυτταρικών καρκινωμάτων. Σε μικροσκοπικό επίπεδο αποτελείται από θηλώδη μορφολογικώς κύτταρα με αρχιτεκτονική σωληνοειδή ανάπτυξη. Οι σωλήνες αυτοί αποτελούνται από θηλές οι οποίες δίνουν την αίσθηση συμπαγούς στον όγκο. Αρκετά συχνά συναντώνται περιοχές αιμορραγικές, νεκρωτικές περιοχές ή περιοχές με κυστική εκφύλιση.

4. Ορισμός καρκίνου των νεφρών

Ο ορισμός του καρκίνου των νεφρών αφορά την περιγραφή μίας ετερογενούς ομάδας κακοηθών επιθηλιακών νεοπλασμάτων, με μορφολογικά χαρακτηριστικά κυρίως αδενοκαρκινώματος, τα οποία αναπτύσσονται στα κύτταρα των εγγύς εσπαρμένων σωληναρίων του νεφρού. Ο συνηθέστερος τύπος είναι ο καρκίνος των νεφρικών κυττάρων σε ποσοστό 85% όλων των νεοπλασιών των νεφρών (Creel, 2014).

5. Αιτιολογία της νόσου

Τα αίτια του καρκίνου των νεφρών είναι ποικίλλα και είναι τα εξής (Creel, 2014):

- **Κάπνισμα:** Πάνω από το 30% των περιπτώσεων που παρουσιάζουν νεφροκυτταρικό καρκίνο οφείλεται στο κάπνισμα.
- **Διατροφή-Παχυσαρκία:** Η κατανάλωση καφέ, ζάχαρης και γάλακτος σχετίζεται με αύξηση του ποσοστού εμφάνισης καρκίνου των νεφρών. Επίσης, σε παχύσαρκα άτομα το ποσοστό αυτό αυξάνεται, καθώς η ανισορροπία ορμονών ευνοεί την εμφάνιση αυτού του είδους του καρκίνου.
- **Έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες και υλικά:** Το μέταλλο κάδμιο, οργανικοί διαλύτες όπως το τριχλωραιθυλένιο αλλά και κάποια παρασιτοκτόνα αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου των νεφρών.

- **Οικογενειακό ιστορικό:** Έχουν γίνει αρκετές μελέτες για την σύνδεση του οικογενειακού ιστορικού και την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου των νεφρών, όπου έχει εντοπιστεί μετάθεση χρωμοσωμικού υλικού μεταξύ του 3^{ου} και 8^{ου} χρωμοσώματος των ασθενών.
- **Υπέρταση:** Αρκετές μελέτες έχουν δείξει την συσχέτιση ανάμεσα σε αυξημένη αρτηριακή πίεση και αύξηση του ποσοστού εμφάνισης του καρκίνου των νεφρών.
- **Χρόνιοι νεφρικοί νόσοι κι αιμοκάθαρση:** Η νόσος Hippel-Lindau (οφείλεται σε γενετική ανωμαλία), η πολυκυστική νεφρική νόσος και οι πεταλοειδείς νεφροί, καθώς και η αιμοκάθαρση αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου των νεφρών.

6. Κλινική εικόνα

Η διάγνωση του καρκίνου των νεφρών είναι δύσκολη με το 25-40% των περιπτώσεων να εντοπίζεται από τυχαία διάγνωση μέσω υπερηχογραφήματος ή αξονική τομογραφίας. Μόνο ένα μικρό ποσοστό της τάξεως του 30% εμφανίζει συμπτώματα που οφείλονται στην μετάσταση του όγκου σε άλλα μέρη για παράδειγμα δύσπνοια, βήχας σε μετάσταση στους πνεύμονες, οστικός πόνος σε μετάσταση στα οστά και νευρολογικά προβλήματα σε περίπτωση μετάστασης στον εγκέφαλο (Βασιλειάδου, 2008).

Μόνο ένα ποσοστό της τάξης 10% εμφανίζει τα κλασσικά για την νόσο του καρκίνου συμπτώματα, τα οποία είναι ο πόνος, αιματουρία και ψηλαφητή μάζα. Όμως λόγω της ανατομικής θέσης του νεφρού μόνο σε περίπτωση επέκτασης του όγκου εκτός της περιοχής του νεφρού εμφανίζονται συμπτώματα πόνου όπως επίσης μπορούν να εμφανιστούν στα ούρα όγκοι ή αίμα στα ούρα (Βασιλειάδου, 2008).

Ακόμη, υπάρχει και η κατηγορία των παρανεοπλασματικών συμπτωμάτων που εμφανίζονται όταν επηρεαστεί η ομαλότητα μερικών λειτουργιών του νεφρού και περιλαμβάνουν τα εξής (Βασιλειάδου, 2008):

- **Υπέρταση:** Εμφανίζεται σε ποσοστό 40% των ασθενών.
- **Πολυκυτταραιμία:** Εμφανίζεται σε ποσοστό 3-10% των ασθενών.
- **Υπογλυκαιμία:** Προκαλείται από παραγωγή ινσουλίνης από τα καρκινικά κύτταρα.
- **Σύνδρομο Cushing:** Προκαλείται λόγω έκτοπης παραγωγή ACTH

- **Υπερασβεσταιμία:** Προκαλείται λόγω παραγωγής παραθυροειδών ορμονών από τα καρκινικά κύτταρα σε ποσοστό 3-13%.
- **Γυναικομαστία:** αμηνόρροια, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία.
- **Σύνδρομο Stauffer:** Εμφανίζεται σε ποσοστό 3-20% των ασθενών και εκδηλώνεται με αδυναμία, απώλεια βάρους, πυρετό.

7. Διάγνωση

Στις περισσότερες περιπτώσεις ο καρκίνος των νεφρών εντοπίζεται από υπέρηχο που συνήθως έγινε για άλλα αίτια ή με ακτινογραφία της κοιλίας, στην οποία θα είναι εμφανής η οποιαδήποτε παραμόρφωση στο νεφρικό περίγραμμα όπως και η επασβέστωση σε ποσοστό 10% (Βασιλειάδου, 2008).

Η διάγνωση του καρκίνου των νεφρών μπορεί να γίνει και με την εφαρμογή της μεθόδου ενδοφλέβιας πυελογραφίας. Πρόκειται για μία ακτινολογική εξέταση κατά την οποία στον ασθενή χορηγείται ενδοφλέβιο σκιαγραφικό. Στη συνέχεια ο ασθενής περνάει από μηχανήμα που σκανάρει το σώμα του με την χρήση ακτινών Χ και τα όργανα απεικονίζονται πάνω σε ένα ειδικό φιλμ. Κατά την φάση του νεφρογραφήματος εντοπίζεται παραμόρφωση του νεφρικού περιγράμματος, ενώ στην φάση της βιοψίας με βελόνα παρατηρείται απώθηση, ακρωτηριασμός και εμφύτευση των καρκινικών κυττάρων στους ιστούς (Βασιλειάδου, 2008).

8. Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση του νεφροκυτταρικού καρκινώματος γίνεται από άλλες μάζες που εντοπίζονται στα νεφρά, οι οποίες είναι στην πλειοψηφία τους απλές κύστες (Βασιλειάδου, 2008).

Η διάγνωση των απλών κύστεων γίνεται συνήθως με έναν απλό υπέρηχο και δεν χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Αν η αξονική τομογραφία δείξει συμπαγές μάζες <7cm είναι καλοήθεις σε ποσοστό περίπου 20%, ενώ αν οι συμπαγείς μάζες είναι >7cm συνήθως είναι κακοήθεις. Η διαφορική διάγνωση επίσης περιλαμβάνει το νεφρικό αγγειομυολίπωμα, το νεφρικό λέμφωμα, τα νεφρικά αποστήματα, ουροθηλιακό καρκίνωμα νεφρικής πυέλου και καλύκων, το καρκίνωμα των επινεφριδίων και

μεταστατικούς όγκους από άλλα όργανα (κυρίως μαστό και πνεύμονες) (Βασιλειάδου, 2008).

9. Πρόγνωση και πρόληψη

Για την πρόγνωση του καρκίνου των νεφρών έχει προταθεί η χρήση μορφολογικών καρκινικών δεικτών. Οι καρκινικοί δείκτες μπορεί να είναι διάφορες ορμόνες, ένζυμα ή αντιγόνα όγκων κατά κύριο λόγο όμως είναι συνήθως πρωτεΐνες συνδεδεμένες με μία κακοήθεια. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι προγνωστικοί δείκτες είναι η σταδιοποίηση του όγκου, ο ιστολογικός βαθμός κακοήθειας (grade), η συνύπαρξη CIS, το μέγεθος και η πολλαπλότητα όγκου, όπως και η συχνότητα των υποτροπών του (Πεκτασίδης, 2016).

Η σταδιοποίηση του όγκου είναι ίσως ο σημαντικότερος προγνωστικός δείκτης. Ανάλογα με την T κατηγορία του κατηγοριοποιείται και ο όγκος αλλά και η κατάσταση των λεμφαδένων.

Η κατηγοριοποίηση των κυττάρων σε κατηγορίες Grade ανάλογα με την πυρηνική τους ατυπία, αρχιτεκτονική τους διάταξη και βαθμό κακοήθειας χρησιμοποιείται σαν προγνωστικός δείκτης για την πρόωπη διάγνωση μεταστάσεων και τον υπολογισμό του ποσοστού επιβίωσης (Πεκτασίδης, 2016).

Ένας ακόμα προγνωστικός δείκτης που χρησιμοποιείται για τον καρκίνο του νεφρού είναι το κατά πόσο ο όγκος έχει διηθήσει αγγεία και λεμφαγγεία. Επίσης η παρουσία νεκρώσεων εντός του όγκου είναι ιδιαίτερη προγνωστικής σημασίας καθώς και το ποσοστό που καταλαμβάνει η νέκρωση (Πεκτασίδης, 2016).

Άλλοι προγνωστικοί δείκτες για το καρκίνο των νεφρών είναι οι τιμές ερυθροποιητίνης και φερριτίνης. Η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) αποτελεί γενικό δείκτη που έχει σχέση με την βαρύτητα ιστικής βλάβης, με αυξημένες της τιμές να δηλώνουν ιστική βλάβη όπως επίσης και σε κάθε τύπο καρκίνου να εμφανίζεται αύξησή της (Πεκτασίδης, 2016).

Η πρόληψη είναι ιδιαίτερα σημαντική για τον καρκίνο των νεφρών, καθώς οι αιτιολογικοί παράγοντες εμφάνισής του, όπως το κάπνισμα και η παχυσαρκία μπορούν να αντιμετωπιστούν και να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου. Επομένως, η διατροφή σε συνδυασμό με επαρκή σωματική άσκηση αποτελούν σημαντικούς παράγοντες πρόληψης (Πεκτασίδης, 2016).

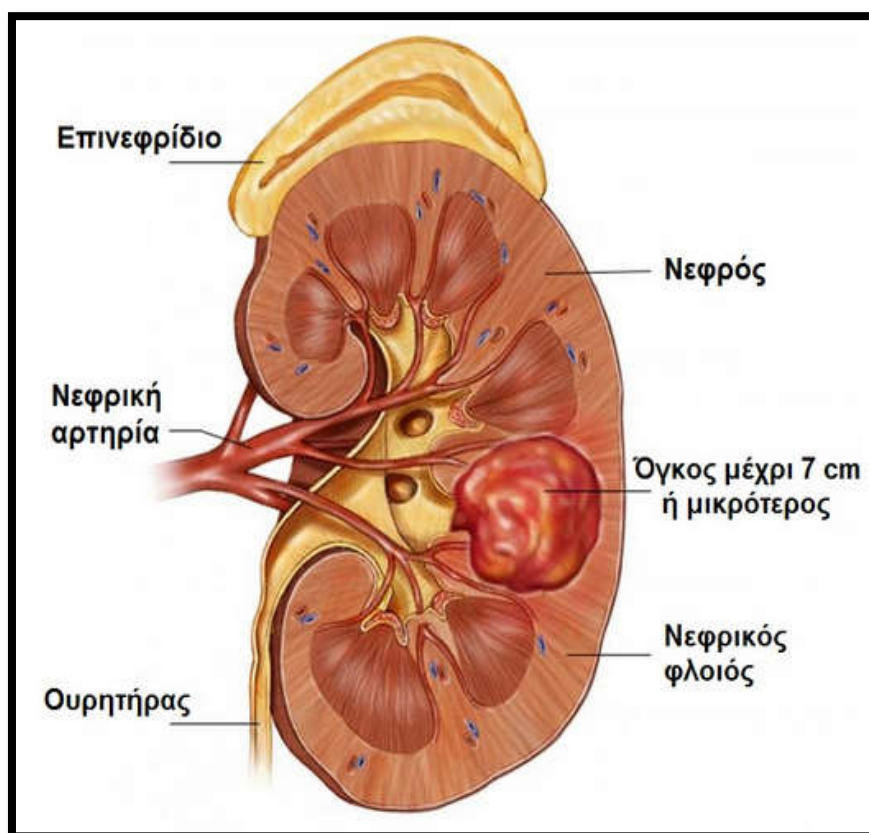
10. Στάδια της νόσου

Η ασθένεια του καρκίνου των νεφρών κατατάσσεται σε στάδια κατά το σύστημα UICC 2009 TNM για την παρουσία της πρόγνωσης και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας που ακολουθείται (Noble & Page, 2015).

TX		Πρωτοπαθής όγκος που δεν μπορεί να εκτιμηθεί γιατί δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία.
T0		Όχι διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία για ύπαρξη πρωτογενούς όγκου.
T1		Όγκος μεγέθους <7cm, περιορίζεται στην περιοχή του νεφρού.
	T1a	Όγκος μεγέθους <4cm.
	T1b	Όγκος μεγέθους 4-7cm, περιορίζεται στο νεφρό.
T2		Όγκος μεγέθους 7-10cm, περιορίζεται στην περιοχή του νεφρού. Έχει εισχωρήσει στο περινεφρικό λίπος, αλλά δεν έχει ξεπεράσει την περιτονία του Gerota.
	T2a	Όγκος μεγέθους 7-10cm, περιορίζεται στο νεφρό.
	T2b	Όγκος μεγέθους >10cm, περιορίζεται στο νεφρό.
T3		Ο όγκος έχει εισχωρήσει στο περινεφρικό λίπος, έχει περάσει την περιτονία του Gerota, αλλά δεν έχει εισβάλλει στη νεφρική και κάτω κοίλη φλέβα και στους επιχώριους αδένες.
	T3a	Ο όγκος έχει εξαπλωθεί στο επινεφρίδιο ή στο λιπώδη ιστό, αλλά όχι πέρα από την περιτονία του Gerota που περιβάλλει το νεφρό και τον λιπώδη ιστό.

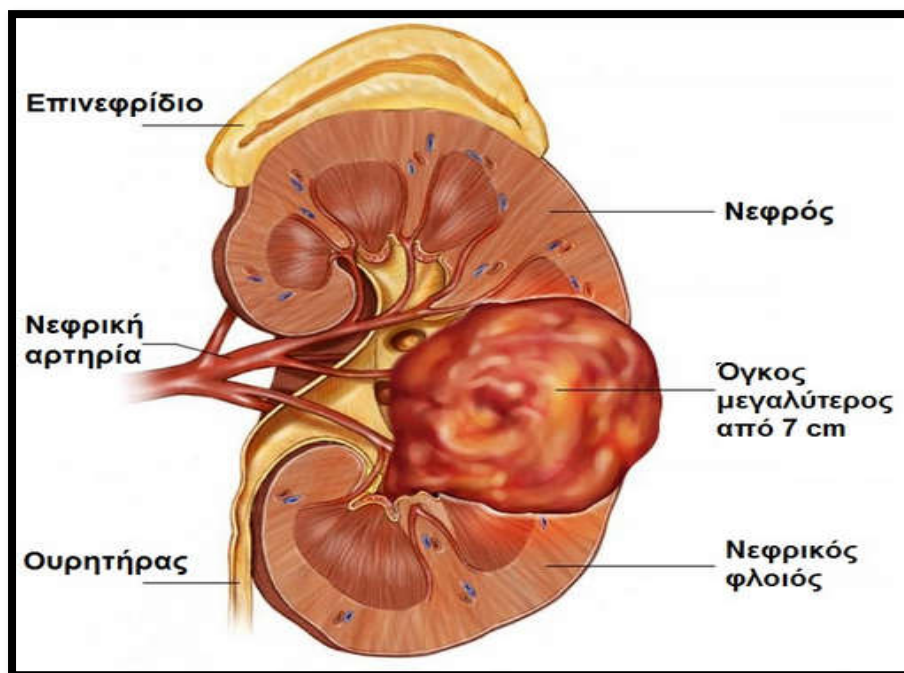
	T3b	Ο όγκος έχει εξαπλωθεί στη νεφρική ή κάτω κοίλη φλέβα εντός βέβαια της κοιλίας (κάτω από το διάφραγμα).
	T3c	Ο όγκος έχει εξαπλωθεί στην κάτω κοίλη φλέβα πάνω από το διάφραγμα (εντός του θώρακα)

Πίνακας 1 : Στάδια του καρκίνου του νεφρού κατά το σύστημα UICC 2009 TNM.



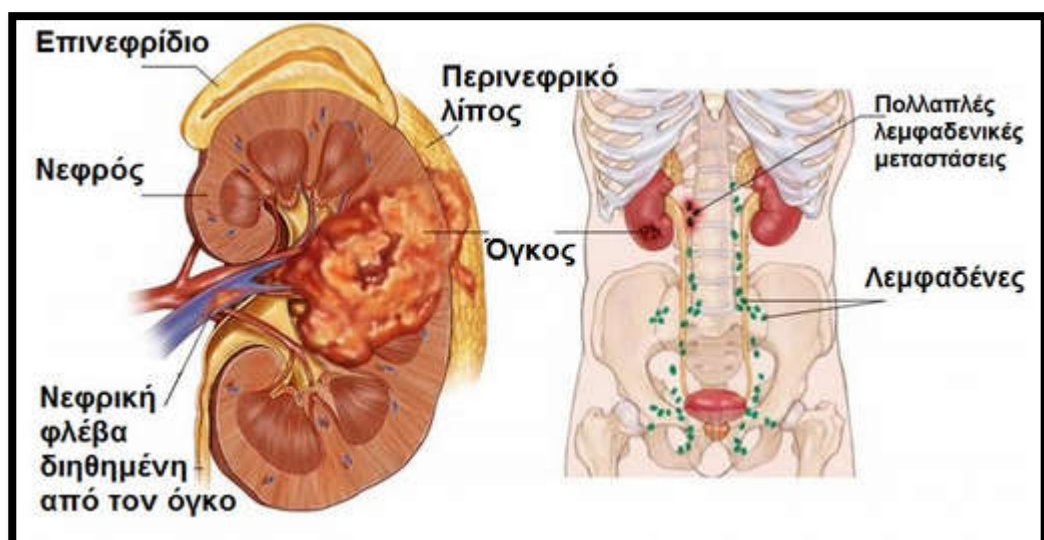
Εικόνα 3: Στάδιο I καρκίνος νεφρού (Καραγιάννης, 2013).

Στο στάδιο I όγκος είναι μικρότερος από 7 εκατοστά και είναι περιορισμένος στον νεφρό (Εικόνα 3), ενώ στο στάδιο II ο όγκος έχει μέγεθος πάνω από 7 εκατοστά και περιορίζεται στον νεφρό (Εικόνα 4) (Καραγιάννης, 2013).

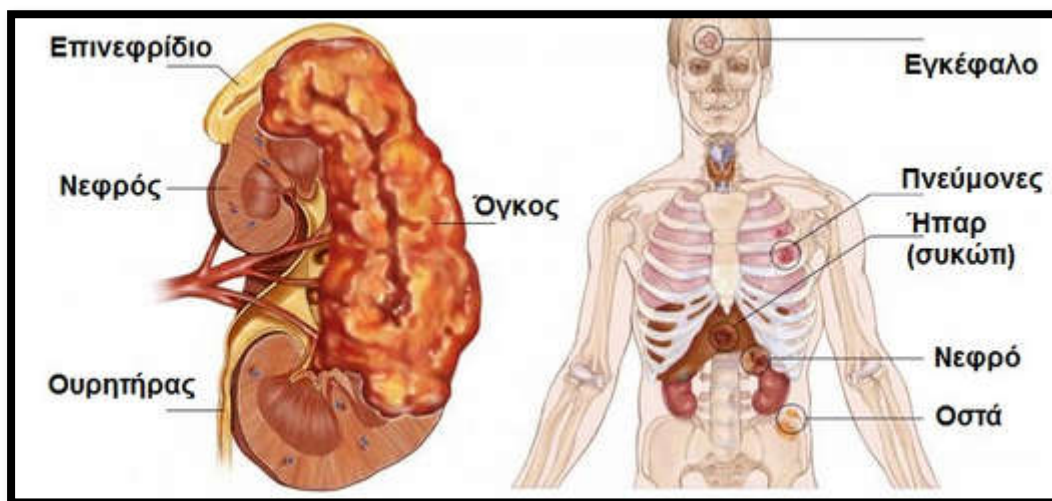


Εικόνα 4: Στάδιο II καρκίνος νεφρού (Καραγιάννης, 2013).

Στο στάδιο III ο όγκος διηθεί τις μεγάλες φλέβες, χωρίς όμως να επεκτείνεται πέραν της περιτονίας του Gerota και να διηθεί το επινεφρίδιο (Εικόνα 5), ενώ στο στάδιο IV κατατάσσεται ο καρκίνος που έχει εξαπλωθεί πέραν της περιτονίας του Gerota ή/και διηθεί το επινεφρίδιο ή άλλα γειτονικά όργανα ή έχει επεκταθεί σε απομακρυσμένα όργανα (Εικόνα 6) (Καραγιάννης, 2013).



Εικόνα 5: Στάδιο III καρκίνος νεφρού (Καραγιάννης, 2013).



Εικόνα 6: Στάδιο IV καρκίνος νεφρού (Καραγιάννης, 2013).

11. Θεραπεία

Η θεραπεία του καρκίνου των νεφρών περιλαμβάνει τη χειρουργική και την συντηρητική θεραπεία (Σπυριδόπουλος και συν., 2016).

Η χειρουργική αντιμετώπιση είναι ίσως η αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση για τον καρκίνο των νεφρών και περιλαμβάνει τη μερική ή τη ριζική νεφρεκτομή ή την αφαίρεση των προσβεβλημένων οργάνων σε περιπτώσεις νεφρικού καρκίνου με τοπική διήθηση (Σπυριδόπουλος και συν., 2016).

Σε αρκετές περιπτώσεις η αφαίρεση του όγκου μπορεί να οδηγήσει σε ολική αντιμετώπισή του, ενώ άλλες φορές μπορεί να υπάρξει μετάσταση του όγκου. Προτείνεται σε ασθενείς με μονήρη μετάσταση όπου αφαιρείται ο κύριος όγκος και η μετάσταση με το ποσοστό επιβίωσης για τρία χρόνια να είναι 20% (Σπυριδόπουλος και συν., 2016).

Στην περίπτωση ασθενών με καρκίνο των νεφρών νεφρού με πολλαπλές μεταστάσεις συνίσταται η νεφρεκτομή μαζί με ανοσοθεραπεία, ώστε το ποσοστό επιβίωσης να αυξηθεί στους 6 μήνες (Σπυριδόπουλος και συν., 2016).

Όσον αφορά τη συντηρητική θεραπεία χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις που δεν κρίνεται αναγκαία η χειρουργική θεραπεία ή συνδυάζεται ταυτόχρονα με την χειρουργική θεραπεία για πλήρη εξάλειψη του όγκου και των συμπτωμάτων του (Τρίγκα και συν., 2015).

Η **ακτινοθεραπεία** χρησιμοποιείται για ανακούφιση των συμπτωμάτων του πόνου, να περιορίσει το μέγεθος και τον αριθμό των μαζών και να αντιμετωπίσει

πιθανές μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στα οστά (Τρίγκα και συν., 2015).

Η **χημειοθεραπεία** περιλαμβάνει την χρήση διάφορων φαρμάκων τα οποία είναι τοξικά για τα καρκινικά κύτταρα. Προγνωστικοί παράγοντες που δηλώνουν ομαλή μετάβαση της χημειοθεραπείας είναι η ηλικία, η καλή φυσική κατάσταση, η μη απώλεια βάρους πριν την έναρξη της θεραπείας, μικρού βαθμού λεμφαδενική νόσος, καθώς και τα χαμηλά επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης (Τρίγκα και συν., 2015).

Η **ανοσοθεραπεία** περιλαμβάνει την χορήγηση ουσιών οι οποίες διεγείρουν το ανοσοποιητικό σύστημα με σκοπό να «επιτεθεί» στα καρκινικά κύτταρα και να τα εξαλείψει (Τρίγκα και συν., 2015).

Β Μέρος

1. Ο ρόλος του νοσηλευτή

Ο ρόλος του νοσηλευτή στη διαχείριση, την φροντίδα, αλλά και την εκπαίδευση του ασθενή που πάσχει από καρκίνο των νεφρών είναι ιδιαίτερα σημαντικός. Καθήκον του νοσηλευτή είναι να δημιουργήσει ένα κλίμα συνεργασίας και θετικής επαφής με τον ασθενή έτσι ώστε να εξασφαλίσει την ενεργή συμμετοχή του στις διαγνωστικές εξετάσεις και σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας που θα ακολουθήσει ο ασθενής (Lemone & Burke, 2014).

Θα πρέπει να σημειωθεί πως ο νοσηλευτής αποτελεί το άτομο με το οποίο ο ασθενής έρχεται συνέχεια σε επαφή και του ζητάει βοήθεια, αλλά και υποστήριξη για την κατάστασή του (Lemone & Burke, 2014).

Συνολικά, ο ρόλος του νοσηλευτή στη φροντίδα ασθενών με καρκίνο των νεφρών είναι καθοριστικός για την πορεία της υγείας τους, αλλά και για τη βελτίωση της ψυχικής τους υγείας, η οποία δοκιμάζεται αυτή τη δύσκολη περίοδο που βιώνει ο ασθενής με τη νόσο του καρκίνου. Ο νοσηλευτής θα πρέπει να βοηθήσει τον ασθενή να διαχειριστεί τον πόνο που μπορεί να νιώθει ως αποτέλεσμα της ασθένειάς του, αλλά και να διαχειριστεί όλα τα προβλήματα που μπορεί να αντιμετωπίσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Lemone & Burke, 2014).

2. Λήψη του ιστορικού

Ο νοσηλευτής είναι υπεύθυνος για την λήψη του ιατρικού ιστορικού του ασθενή που εισάγεται στο νοσοκομείο και ο οποίος πάσχει από καρκίνο των νεφρών. Θα συλλέξει και θα καταγράψει όλες τις απαραίτητες πληροφορίες για την κατάσταση της υγείας του ασθενή, τα εργαστηριακά αποτελέσματα εξετάσεων που έχει κάνει, αλλά και χειρουργικές επεμβάσεις στις οποίες έχει υποβληθεί παλαιότερα (Lemone & Burke, 2014).

Με τον τρόπο αυτό θα μπορέσει να αποκτήσει μία συνολική εικόνα της κατάστασης της υγείας του ασθενή και θα εκτιμήσει τις τρέχουσες ανάγκες. Ακόμη, θα επικεντρωθεί στα σημεία και συμπτώματα για τα οποία παραπονιέται ο ασθενής και θα ενημερώσει σχετικά τον ιατρικό του φάκελο και τον θεράποντα ιατρό (Lemone & Burke, 2014).

Επίσης, με τη λήψη του ιστορικού συγκεντρώνονται πληροφορίες σχετικά με την φαρμακευτική αγωγή που μπορεί να ακολουθεί ο ασθενής, τυχόν αλλεργίες, αλλά και για το διατροφικό του πρόγραμμα με σκοπό να εκτιμηθούν οι ανάγκες του ασθενή (Lemone & Burke, 2014).

3. Ο ρόλος του νοσηλευτή στην φυσική εκτίμηση/φυσική εξέταση

Ο ρόλος του νοσηλευτή στη φυσική εξέταση του ασθενή είναι ιδιαίτερα σημαντικός. Αρχικά, ο νοσηλευτής ενημερώνει τον ασθενή σχετικά με τις ενέργειες στις οποίες θα προβεί με σκοπό να διασφαλίσει τη συνεργασία του. Πριν την εκτέλεση οποιαδήποτε ενέργειας θα πρέπει ο νοσηλευτής να προχωρήσει στην εκτίμηση της κατάστασης του ασθενή, ακολουθώντας τα εξής (Lemone & Burke, 2014):

- Εκτίμηση της φυσικής κατάστασης του ασθενή.
- Ενημέρωση του ασθενή σχετικά με την προετοιμασία που μπορεί να χρειαστεί.
- Αν ο ασθενής δεν είναι σε θέση που μπορεί να υποβληθεί σε εξετάσεις, αλλά η διενέργειά τους είναι απαραίτητη, τότε ο νοσηλευτής θα πρέπει να συνοδεύσει τον ασθενή στην εξέταση προσπαθώντας να τον κάνει να αισθανθεί όσο πιο άνετα γίνεται.
- Πιθανή χορήγηση αναλγητικών πριν από την εξέταση.

Κατά τη διάρκεια της εξέτασης του ασθενή από τον ιατρό, ο νοσηλευτής συμμετέχει τοποθετώντας τον ασθενή στην κατάλληλη θέση, ενώ παράλληλα προσπαθεί να δημιουργήσει ένα άνετο κλίμα (Lemone & Burke, 2014).

4. Ο ρόλος του νοσηλευτή στην διάγνωση

Ο νοσηλευτής ενημερώνει τον ασθενή και τον συνοδό του σχετικά με τις διαγνωστικές εξετάσεις που θα υποβληθεί ο ασθενής και τυχόν παρενέργειες που μπορεί να παρουσιαστούν.

Κατά την διάρκεια της διάγνωσης ο νοσηλευτής θα πρέπει να αξιολογεί το αίσθημα πόνου του ασθενή σε τακτά χρονικά διαστήματα κάνοντας χρήση της κλίμακας του πόνου (0-10), παράλληλα με την ψυχολογική του κατάσταση (Noble & Page, 2015).

5. Ο ρόλος του νοσηλευτή στις εργαστηριακές εξετάσεις

Ο ρόλος του νοσηλευτή στις εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβάνουν την προετοιμασία του ασθενή για την εξέταση στην οποία θα υποβληθεί. Οι εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβάνουν διάφορες αιματολογικές εξετάσεις, δειγματολογικές εξετάσεις και ακτινογραφίες, αλλά και ειδικές εξετάσεις για τον καρκίνο (Noble & Page, 2015).

Συνήθως ο ασθενής στο στάδιο αυτό βιώνει έντονο φόβο και άγχος για τα αποτελέσματα των εξετάσεων και ο νοσηλευτής θα πρέπει να τον βοηθήσει να διαχειριστεί αυτά τα συναισθήματα και να αντιμετωπίσει τα αποτελέσματα με ψυχραιμία (Noble & Page, 2015).

Θα πρέπει να σημειωθεί πως ο νοσηλευτής θα πρέπει να εξασφαλίσει τη γραπτή συγκατάθεση του ασθενή για τη διενέργεια μερικών διαγνωστικών εξετάσεων, ενώ θα πρέπει να ενημερώνει και την οικογένειά του ασθενή σχετικά με τις εξετάσεις αυτές (Noble & Page, 2015).

6. Ο ρόλος του νοσηλευτή στην βιοψία του νεφρού

Στην περίπτωση που ο ασθενής χρειαστεί να υποβληθεί σε βιοψία νεφρών, ο νοσηλευτής ενημερώνει τον ασθενή για την μέθοδο που θα χρησιμοποιηθεί, προχωρεί στη χορήγηση ηρεμιστικών και τον τοποθετεί στην κατάλληλη θέση.

Χορηγείται τοπική αναισθησία στο σημείο που θα γίνει η τομή και ο νοσηλευτής συμμετέχει στη διαδικασία δίνοντας τα απαραίτητα χειρουργικά εργαλεία στον ιατρό που θα κάνει την βιοψία, ενώ παράλληλα εμψυχώνει τον ασθενή. Μετά το τέλος της όλης διαδικασίας ο νοσηλευτής συνοδεύει τον ασθενή στο κρεβάτι όπου θα πρέπει να παραμείνει για 24 ώρες και τον παρακολουθεί για συμπτώματα που μπορεί να εμφανίσει (Lemone & Burke, 2014).

7. Προεγχειρητική νοσηλευτική φροντίδα

Η προεγχειρητική φροντίδα του ασθενή είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς κάθε ασθενής έχει διαφορετική αντίδραση απέναντι στην ασθένειά του και την χειρουργική επέμβαση στην οποία θα υποβληθεί. Ο νοσηλευτής θα πρέπει πριν από την χειρουργική

επέμβαση να πάρει όλες τις απαραίτητες πληροφορίες και να εκτιμηθεί η κατάσταση της υγείας του (Λαμπρινού & Λεμονίδου, 2014).

Είναι σημαντικό ο νοσηλευτής να εμψυχώνει τον ασθενή πριν από την χειρουργική επέμβαση και να τον ενημερώνει σχετικά με την επέμβαση στην οποία θα υποβληθεί. Επίσης, ο νοσηλευτής θα πρέπει να παρακολουθεί τον ασθενή για τον εντοπισμό παθολογικών ευρημάτων όπως αιματοουρία ή μικροβιουρία, και να ενημερώνει σχετικά τον θεράποντα ιατρό (Λαμπρινού & Λεμονίδου, 2014).

Κατά την διάρκεια της εγχείρησης ο νοσηλευτής είναι υπεύθυνος για την ασφάλεια του ασθενή παρακολουθώντας τα ζωτικά του σημεία και την παροχή βοήθειας στον ιατρό δίνοντας του τα κατάλληλα εργαλεία (Λαμπρινού & Λεμονίδου, 2014).

8. Μετεγχειρητική νοσηλευτική φροντίδα

Η μετεγχειρητική νοσηλευτική φροντίδα ξεκινάει με το που ο ασθενής βρεθεί στην αίθουσα ανάνηψης μετά το τέλος της χειρουργικής επέμβασης. Ο νοσηλευτής παρακολουθεί τον ασθενή ελέγχοντας τακτικά τα ζωτικά του σημεία και το επίπεδο συνείδησής του. Επίσης, προχωρεί στην χορήγηση αναλγητικών σύμφωνα με τις ιατρικές οδηγίες για την ανακούφιση του ασθενή από τον πόνο, ενώ συνεχώς εμψυχώνει και υποστηρίζει ψυχολογικά τον ασθενή (Λαμπρινού & Λεμονίδου, 2014).

Παράλληλα, θα πρέπει να παρακολουθεί την ποσότητα πρόσληψης και αποβολής των υγρών με σκοπό να ανιχνεύσει πιθανά προβλήματα στη λειτουργία των νεφρών ή στη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος του ασθενή. Ακόμη, παρατηρεί χαρακτηριστικά όπως το χρώμα και τη διαύγεια των ούρων και ενημερώνει άμεσα τον θεράποντα ιατρό σε περίπτωση που εντοπίσει οποιαδήποτε αλλαγή (Λαμπρινού & Λεμονίδου, 2014).

Τέλος, ο νοσηλευτής θα πρέπει να παρακολουθεί τον ασθενή και να ανακουφίζει συμπτώματα που μπορεί να εμφανίσει μετά από την χειρουργική επέμβαση όπως για παράδειγμα έντονη δίψα, ναυτία και εμετό (Λαμπρινού & Λεμονίδου, 2014).

9. Ο ρόλος του νοσηλευτή στην χημειοθεραπεία

Κατά την διάρκεια της χημειοθεραπείας ο ασθενής λαμβάνει πολλά φάρμακα τα οποία στοχεύουν στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων, παράλληλα όμως επιδρούν και πάνω στα μη καρκινικά κύτταρα προκαλώντας πολλές παρενέργειες στον ασθενή (Dewit 2016).

Οι πιο συχνές παρενέργειες είναι το αίσθημα κόπωσης, η απώλεια των μαλλιών, η ναυτία και η τάση για εμετό, η ανορεξία και η μείωση της λειτουργίας του μυελού των οστών (Dewit 2016).

Ακόμη, ο ασθενής εμφανίζει αύξηση ή μείωση του σωματικού του βάρους, κι επομένως ο νοσηλευτής θα πρέπει να ελέγχει και να καταγράφει συχνά το σωματικό του βάρος (Dewit 2016).

Μία άλλη παρενέργεια της χημειοθεραπείας είναι η διάρροια όπου ο νοσηλευτής θα πρέπει να χορηγεί στον ασθενή αντιδιαρροικά φάρμακα και να ενθαρρύνει τον ασθενή να πίνει πολλά υγρά για να αναπληρώσει αυτά που χάνει και να αποφευχθεί η αφυδάτωση του οργανισμού (Dewit 2016).

Η σημαντικότερη, όμως, παρενέργεια της χημειοθεραπείας είναι η λευκοπενία, δηλαδή η έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων. Ο νοσηλευτής θα πρέπει να φοράει μάσκα στον ασθενή για όσο διάστημα ο ασθενής κυκλοφορεί στους διαδρόμους του νοσοκομείου για την αποφυγή λοίμωξης και να λαμβάνει όλα τα απαραίτητα προστατευτικά μέτρα (Dewit 2016).

Μία άλλη παρενέργεια της χημειοθεραπείας αφορά την εμφάνιση θρομβοπενίας, δηλαδή της μείωσης των αιμοπεταλίων. Στην περίπτωση αυτή ο νοσηλευτής θα πρέπει να παρακολουθεί την ποσότητα των αιμοπεταλίων και να ενημερώνει τον ιατρό σχετικά με την ανάγκη μετάγγισης αιμοπεταλίων στον ασθενή (Dewit 2016).

10. Ο ρόλος του νοσηλευτή στην αιμοκάθαρση

Η διαδικασία της αιμοκάθαρσης αποτελεί μία δύσκολη παρέμβαση στην οποία υποβάλλεται ο ασθενής. Ρόλος του νοσηλευτή είναι να εμψυχώνει τον ασθενή κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης και να τον στηρίζει ψυχολογικά (Λαμπρινού & Λεμονίδου, 2014).

Επίσης, ο νοσηλευτής θα πρέπει να χορηγεί σωστά τον σίδηρο μέσω ενδοφλέβιας ένεσης, αργά και σταθερά, ώστε να μην προκληθούν ανεπιθύμητα συμπτώματα όπως ζάλη, πυρετός, ρίγος και γενικότερα εικόνα shock καθώς ο σίδηρος που μένει ελεύθερος στο αίμα είναι πολύ τοξικός (Λαμπρινού & Λεμονίδου, 2014).

Στην περίπτωση που ο ασθενής υποβάλλεται σε συνεχή αιμοκάθαρση ο νοσηλευτής θα πρέπει να παρακολουθεί το φίλτρο αιμοκάθαρσης και να εντοπίζει τυχόν θρομβώσεις (Λαμπρινού & Λεμονίδου, 2014).

Ακόμη, θα πρέπει ο νοσηλευτής να προχωρήσει στην απολύμανση της περιοχής που θα καθετηριαστεί, να εντοπίσει το σημείο της παρακέντησης και να ακολουθήσει σωστά την διαδικασία της παρακέντησης και της τοποθέτησης του καθετήρα (Λαμπρινού & Λεμονίδου, 2014).

Ο νοσηλευτής θα πρέπει να λαμβάνει τα απαραίτητα προφυλακτικά μέτρα και να φοράει πάντα γάντια και μάσκα με σκοπό να προστατεύσει τον ασθενή αλλά και τον εαυτό του από πιθανές μολύνσεις (Λαμπρινού & Λεμονίδου, 2014).

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να αναφερθεί πως είναι ιδιαίτερα σημαντικό ο νοσηλευτής να είναι ειδικά εκπαιδευμένος, έτσι ώστε να μην ξεχάσει να παρακεντήσει την φίστουλα στο αρτηριακό σκέλος της διότι μπορεί να είναι εμφανής, αλλά να μην είναι η φλέβα (Λαμπρινού & Λεμονίδου, 2014).

Μετά το πέρας της αιμοκάθαρσης θα πρέπει ο νοσηλευτής να φροντίζει να καθαρίζεται πλήρως το φίλτρο αιμοκάθαρσης, για την αποφυγή κατακράτησης αίματος από τον ασθενή (Λαμπρινού & Λεμονίδου, 2014).

11. Ψυχοκοινωνική αποκατάσταση

Όταν ο ασθενής νιώσει πως ο θάνατος του είναι κοντά, τότε απομονώνεται κοινωνικά θεωρώντας πως έτσι τους απαλλάσσει από ένα βάρος. Στα τελικά στάδια της νόσου ο νοσηλευτής θα πρέπει να εμπυχώνει και να ακούει τον ασθενή με προσοχή. Θα πρέπει ακόμη να είναι κατάλληλα εκπαιδευμένος, έτσι ώστε να μπορεί να είναι σε επικοινωνία και με την οικογένεια του ασθενή και να τους καθησυχάζει (Eby & Brown, 2014).

Τέλος, όταν τελειώσει η θεραπεία ο νοσηλευτής θα πρέπει να προτείνει στον ασθενή την επίσκεψη σε σύμβουλο ψυχικής υγείας, ο οποίος θα τον βοηθήσει να αντιμετωπίσει τους φόβους του και τα αρνητικά του συναισθήματα και να κοινωνικοποιηθεί εκ νέου (Eby & Brown, 2014).

12. Ο ρόλος του νοσηλευτή στην ψυχολογία του καρκινοπαθούς

Ο ασθενής που πάσχει από καρκίνο έρχεται αντιμέτωπος με τον θάνατο και βιώνει έντονο άγχος, κατάθλιψη και πλήθος αρνητικών συναισθημάτων. Όταν ο ασθενής μαθαίνει για την ασθένεια βιώνει έντονο φόβο και απελπισία. Στο στάδιο αυτό ο νοσηλευτής θα πρέπει να υποστηρίξει τον ασθενή και να τον βοηθήσει να αντιμετωπίσει τα συναισθήματά του (Eby & Brown, 2014).

Σημαντικό είναι επίσης να ενημερώνει συνέχεια τον ασθενή σχετικά με τις εξετάσεις του, το στάδιο της νόσου και οποιαδήποτε άλλη πληροφορία κρίνει πως θα τον βοηθήσει να αντιμετωπίσει καλύτερα την κατάστασή του (Eby & Brown, 2014).

Είναι συχνό φαινόμενο ο ασθενής που πάσχει από καρκίνο να εκφράσει συναισθήματα θυμού απέναντι στην οικογένειά του, αλλά και απέναντι στο νοσηλευτικό και ιατρικό προσωπικό δυσχεραίνοντας την δουλειά των νοσηλευτών και των ιατρών. Στην περίπτωση αυτή ο νοσηλευτής θα πρέπει να αντιμετωπίζει τον ασθενή με κατανόηση και να τον βοηθήσει να εκφράσει και να κατανοήσει τα αρνητικά συναισθήματα που βιώνει (Eby & Brown, 2014).

Τ Μέρος

1. Τα νέα δεδομένα

1. Beetz, O., Söffker, R., Cammann, S., Oldhafer, F., Vondran, F., Imkamp, F., Klempnauer, J., & Kleine, M. (2020). Extended hepatic metastasectomy for renal cell carcinoma-new aspects in times of targeted therapy: a single-center experience over three decades.

Purpose: Despite the introduction of novel targeted therapies on patients with renal cell carcinoma, syn- and metachronous metastases (including hepatic lesions) are observed frequently and significantly influence patient survival. With introduction of targeted therapies as an effective alternative to surgery, therapeutic strategies in stage IV disease must be reevaluated.

Materials and Methods: This is a retrospective analysis of 40 patients undergoing hepatic resection of histologically confirmed RCC metastases at our institution between April 1993 and April 2017.

Results: The interval between nephrectomy for renal cell carcinoma and hepatic metastasectomy was 44.0 months (3.3-278.5). Liver resections of different extents were performed, including multivisceral resections. The median follow-up was 37.8 months (0.5-286.5). Tumor recurrence after resection of hepatic metastases occurred in 19 patients resulting in a median disease-free survival of 16.2 months (0.7-265.1) and a median overall survival of 37.8 months (0.5-286.5). Multivariable analysis identified multivisceral resection as an independent risk factor for disease-free and overall survival ($p = 0.043$ and $p = 0.001$, respectively). A longer interval between nephrectomy and hepatic metastasectomy was identified as an independent significant protective factor for overall survival ($p < 0.001$). Patients undergoing metastasectomy after introduction of sunitinib in Europe in 2006 ($n = 15$) showed a significantly longer overall survival (45.2 (9.1-111.0) versus 27.5 (0.5-286.52) months in the preceding era; $p = 0.038$).

Conclusions: Hepatic metastasectomy, including major and extended resections, on patients with metastasized renal cell carcinoma can be performed safely and may facilitate long-term survival. Due to significant morbidity and increased mortality, multivisceral resections must be weighed against other options, such as targeted therapy.

1. Beetz, O., Söffker, R., Cammann, S., Oldhafer, F., Vondran, F., Imkamp, F., Klempnauer, J., & Kleine, M. (2020). Εκτεταμένη μεταστεκτομή του ήπατος για μεταστάσεις του νεφροκυτταρικού καρκίνου -νέες πτυχές σε περιόδους στοχευμένης θεραπείας : μία εμπειρία χρονικής διάρκειας πάνω από τρεις δεκαετίες.

Σκοπός: Παρά την εισαγωγή νέων στοχευμένων θεραπειών σε ασθενείς με καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων παρατηρούνται συχνές μεταστάσεις ταυτόχρονα ή και αργότερα από την εμφάνιση του νεφροκυτταρικού καρκίνου (συμπεριλαμβανομένων των ηπατικών βλαβών) και επηρεάζουν σημαντικά την επιβίωση των ασθενών. Με την εισαγωγή στοχευμένων θεραπειών, ως αποτελεσματικής εναλλακτικής λύσης στη χειρουργική επέμβαση, οι θεραπευτικές στρατηγικές στη νόσο του σταδίου IV πρέπει να επανεκτιμηθούν.

Υλικά και Μέθοδοι: Πρόκειται για αναδρομική ανάλυση 40 ασθενών που υποβλήθηκαν σε ηπατική εκτομή ιστολογικά επιβεβαιωμένων μεταστάσεων RCC στο ίδρυμά μας μεταξύ Απριλίου 1993 και Απριλίου 2017.

Αποτελέσματα: Το διάστημα μεταξύ νεφρεκτομής για καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων και ηπατικής μεταστασεκτομής ήταν 44,0 μήνες (3,3-278,5). Διεξήχθησαν εκτομές ήπατος διαφορετικών εκτάσεων. Η μέση παρακολούθηση ήταν 37,8 μήνες (0,5- 286,5). Η υποτροπή του όγκου μετά από εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων επήλθε σε 19 ασθενείς με αποτέλεσμα με μέσο χρονικό διάστημα επιβίωσης χωρίς την νόσο να ήταν οι 16,2 μήνες (0,7-265,1) και η μέση συνολική επιβίωση να ήταν οι 37,8 μήνες (0,5- 286,5). Η ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών αναγνώρισε την εκτομή ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την επιβίωση χωρίς την ασθένεια $p = 0,043$ και $p = 0,001$ αντίστοιχα). Ένα μεγαλύτερο διάστημα μεταξύ της νεφρεκτομής και της ηπατικής μεταστασεκτομής αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος σημαντικός προστατευτικός παράγοντας για τη συνολική επιβίωση ($p < 0.001$). Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταστασεκτομή μετά την εισαγωγή του sunitinib στην Ευρώπη το 2006 ($n = 15$) παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη συνολική επιβίωση (45,2 (9,1-111,0) έναντι 27,5 (0,5-286,52) μήνες στην προηγούμενη εποχή, $p = 0,038$).

Συμπεράσματα: Η ηπατική μεταστασεκτομή, συμπεριλαμβανομένων των μεγάλων και εκτεταμένων εκτομήσεων, σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων μπορεί να πραγματοποιηθεί με ασφάλεια και μπορεί να διευκολύνει τη μακροπρόθεσμη επιβίωση. Λόγω της σημαντικής νοσηρότητας και της αυξημένης θνησιμότητας, πρέπει να αντισταθμιστούν οι διατηρητικές εκτομές σε σχέση με άλλες

επιλογές, όπως η στοχοθετημένη θεραπεία.

2. Beltran, E., Garcia-Robledo, J. E., Rodríguez-Rojas, L. X., Rengifo, M., Perez, B., Pachajoa, H., & Zambrano, A. R. (2020). Clear cell renal carcinoma synchronous with dedifferentiated liposarcoma: a case report and review of the literature.

Purpose: Multiple primary malignant neoplasms are not frequent but are increasing in incidence. Some of them are associated with genetic syndromes such as von Hippel-Lindau syndrome and Li-Fraumeni syndrome. Dedifferentiated liposarcoma is one of the rarest soft tissue tumors, and clear cell renal carcinoma is the most frequent kidney cancer. The concomitant presence of these tumors is extremely rare; however, some cases have been reported, none of them presenting with liposarcoma of the limbs. We report an interesting case of a patient with synchronous multiple primary tumors presenting with a very rare liposarcoma associated with renal cell carcinoma (a very rare association). A review of the literature and a collection of similar cases published previously are also provided.

Materials and Methods: We report a case of a 62-year-old Hispanic man who presented to our institution with a left thigh mass compatible with dedifferentiated liposarcoma synchronous with metastatic clear cell renal carcinoma. Multiple treatment lines were provided with no response, with a further metastatic transformation. Genetic analysis by liquid biopsy showed some mutations that were not susceptible to targeted therapy. At the time of this report, the patient is undergoing palliative care because his nonresponsive metastatic disease persists.

Conclusions: We present the first reported case of clear cell renal carcinoma synchronous with dedifferentiated liposarcoma of a limb. The association between renal cell carcinoma and dedifferentiated liposarcoma is unusual, and there are few reports of this presentation in the literature. More research about these tumors along with genetic tests needs to be performed to seek a better understanding of the fundamental basis of this rare association.

2. Beltran, E., Garcia-Robledo, J. E., Rodríguez-Rojas, L. X., Rengifo, M., Perez, B., Pachajoa, H., & Zambrano, A. R. (2020). Η παρουσία διαυγοκυτταρικού καρκινώματος ταυτόχρονα με αδιαφοροποίητη λιποσάρκωμα: η αναφορά ενός ασθενή και η βιβλιογραφική ανασκόπηση.

Σκοπός: Η παρουσία πολλαπλών πρωτογενών κακοήθων νεοπλασμάτων δεν είναι συχνή αλλά αυξάνεται σε συχνότητα εμφάνισης. Ορισμένα από αυτά σχετίζονται με γενετικά σύνδρομα όπως το σύνδρομο von Hippel-Lindau και το σύνδρομο LiFraumeni. Το διαφοροποιημένο λιποσάρκωμα είναι ένας από τους σπανιότερους όγκους των μαλακών μορίων και το διαυγές κυτταρικό νεφρικό καρκίνωμα είναι ο συχνότερος καρκίνος νεφρού. Η συνακόλουθη παρουσία αυτών των όγκων είναι εξαιρετικά σπάνια. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις. Αναφέρουμε μια ενδιαφέρουσα περίπτωση ενός ασθενή με σύγχρονους πολλαπλούς πρωτοπαθείς όγκους που παρουσιάζουν ένα πολύ σπάνιο λιποσάρκωμα που σχετίζεται με καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων (μια πολύ σπάνια συσχέτιση). Μια επισκόπηση της βιβλιογραφίας και μια συλλογή παρόμοιων περιπτώσεων που δημοσιεύθηκαν προηγουμένως παρέχονται επίσης.

Υλικά και Μέθοδοι: Αναφέρουμε μια περίπτωση ενός 62χρονου ισπανόφωνου άνδρα που παρουσίασε στο ίδρυμά μας μια μάζα αριστερού μηρού συμβατή με αποδιαφοροποιημένο λιποσάρκωμα συγχρονισμένο με μεταστατικό διαυγοκυτταρικό νεφρικό καρκίνωμα. Πολλαπλές θεραπείες χορηγήθηκαν χωρίς απόκριση, με περαιτέρω μεταστατικό μετασχηματισμό. Η γενετική ανάλυση με υγρή βιοψία έδειξε κάποιες μεταλλάξεις που δεν ήταν επιρρεπείς σε στοχευμένη θεραπεία. Την εποχή της έκθεσης αυτής, ο ασθενής υφίσταται παρηγορητική αγωγή επειδή η μη ανταποκρινόμενη μεταστατική του ασθένεια επιμένει.

Συμπέρασμα: Παρουσιάζουμε την πρώτη αναφερθείσα περίπτωση σαφούς κυτταρικού νεφρικού καρκινώματος συγχρόνως με αποδιαφοροποιημένο λιποσάρκωμα ενός άκρου. Η συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου των νεφρικών κυττάρων και του λιποσάρκωμα του αποδιαφοροποιημένου είναι ασυνήθιστη και υπάρχουν λίγες βιβλιογραφικές αναφορές. Περισσότερη έρευνα σχετικά με αυτούς τους όγκους μαζί με γενετικές εξετάσεις πρέπει να γίνει για να επιδιωχθεί καλύτερη κατανόηση της θεμελιώδους βάσης αυτής της σπάνιας συσχέτισης.

3. Chayed, Z., Kristensen, L.K., Ousager, L.B. et al. (2021). Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma: a case series and literature review.

Background: Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) is a rare genodermatosis characterized by cutaneous leiomyoma (CLM), uterine leiomyoma (ULM) and renal cell carcinoma (RCC).

Materials and Methods: Five HLRCC patients are presented with a compiled database of published HLRCC cases to increase understanding of HLRCC. Furthermore, a surveillance program is suggested. Our review is based on a PubMed search which retrieved case reports and cohort studies published before November 2019. The search yielded 97 original papers with a total of 672 HLRCC patients.

Results: CLMs were present in 474 patients (71.5%), developed at the mean age of 28 years. Five patients had cutaneous leiomyosarcomas. ULMs were present in 356 women (83%), while two had uterine leiomyosarcoma. ULMs were diagnosed at a mean age of 32 years, with the youngest diagnosed at age 17 years. The most common surgical treatment for ULMs was hysterectomy, performed at a mean age of 35 years, with the youngest patient being 19 years old. RCCs were present in 189 patients (34.9%), of which half had metastatic disease. The mean age of diagnosis was 36 years with the youngest patient diagnosed with RCC at the age of 11 years.

Conclusions: We suggest a surveillance program for HLRCC including a dermatological examination once every 2 years, annual magnetic resonance imaging starting at the age of 10 years to monitor for early RCCs, annual gynecological examinations from the age of 15 years and counseling regarding risk of hysterectomy and family planning at the age of 18 years. CLMs are often the earliest manifestation of HLRCC, which is why recognizing these lesions, performing a biopsy, and making a prompt referral to genetic counseling is important in order to diagnose HLRCC early.

3. Chayed, Z., Kristensen, L.K., Ousager, L.B. et al. (2021). Κληρονομική λειομυωμάτωση και καρκίνωμα των νεφρικών κυττάρων: μια σειρά περιπτώσεων και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Ιστορικό: Η κληρονομική λειομυωμάτωση και το καρκίνωμα των νεφρικών κυττάρων (HLRCC) είναι μια σπάνια γονιδιωματίαση που χαρακτηρίζεται από δερματικό λειομύωμα (CLM), λειομύωμα της μήτρας (ULM) και καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων (RCC).

Υλικά και Μέθοδοι: Πέντε ασθενείς με HLRCC παρουσιάζονται με μια συγκεντρωμένη βάση δεδομένων δημοσιευμένων περιπτώσεων HLRCC για την αύξηση της κατανόησης του HLRCC. Επιπλέον, προτείνεται ένα πρόγραμμα επιτήρησης. Η κριτική μας βασίζεται σε μια αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed που ανέκτησε αναφορές περιπτώσεων και μελέτες κοόρτης που δημοσιεύτηκαν πριν

από τον Νοέμβριο του 2019. Η αναζήτηση απέδωσε 97 πρωτότυπα έγγραφα με συνολικά 672 ασθενείς με HLRCC.

Αποτελέσματα: CLM υπήρχαν σε 474 ασθενείς (71,5%), που αναπτύχθηκαν στη μέση ηλικία των 28 ετών. Πέντε ασθενείς είχαν δερματικό λειομυοσάρκωμα. ULM ήταν παρόντες σε 356 γυναίκες (83%), ενώ δύο είχαν λειομυοσάρκωμα της μήτρας. ULM διαγνώστηκαν σε μέση ηλικία 32 ετών, με τους νεότερους να διαγιγνώσκονται σε ηλικία 17 ετών. Η πιο κοινή χειρουργική θεραπεία για ULM ήταν η υστερεκτομή, η οποία πραγματοποιήθηκε σε μέση ηλικία 35 ετών, με τον νεότερο ασθενή να είναι 19 ετών. RCCs υπήρχαν σε 189 ασθενείς (34,9%), εκ των οποίων οι μισοί είχαν μεταστατική νόσο. Η μέση ηλικία της διάγνωσης ήταν 36 ετών με τον νεότερο ασθενή που διαγνώστηκε με RCC στην ηλικία των 11 ετών.

Συμπεράσματα: Προτείνουμε ένα πρόγραμμα παρακολούθησης για το HLRCC, το οποίο περιλαμβάνει δερματολογική εξέταση μία φορά κάθε 2 χρόνια, ετήσια απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού που ξεκινά από την ηλικία των 10 ετών για παρακολούθηση πρώιμων RCC, ετήσιες γυναικολογικές εξετάσεις από την ηλικία των 15 ετών και συμβουλές σχετικά με τον κίνδυνο υστερεκτομής και οικογενειακός προγραμματισμός σε ηλικία 18 ετών. Τα CLMs είναι συχνά η πρώιμη εκδήλωση του HLRCC, γι' αυτό η αναγνώριση αυτών των βλαβών, η πραγματοποίηση βιοψίας και η άμεση παραπομπή σε γενετική συμβουλευτική είναι σημαντική για την έγκαιρη διάγνωση του HLRCC.

4. Choueiri, T. K., Powles, T., Burotto, M., Escudier, B., Bourlon, M. T., Zurawski, B., Oyervides Juárez, V. M., Hsieh, J. J., Basso, U., Shah, A. Y., Suárez, C., Hamzaj, A., Goh, J. C., Barrios, C., Richardet, M., Porta, C., Kowalyszyn, R., Feregrino, J. P., Żolnierrek, J., Pook, D., ... CheckMate 9ER Investigators (2021). Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma.

Background: The efficacy and safety of nivolumab plus cabozantinib as compared with those of sunitinib in the treatment of previously untreated advanced renal-cell carcinoma are not known.

Materials and methods: In this phase 3, randomized, open-label trial, we randomly assigned adults with previously untreated clear-cell, advanced renal-cell carcinoma to receive either nivolumab (240 mg every 2 weeks) plus cabozantinib (40 mg once daily) or sunitinib (50 mg once daily for 4 weeks of each 6-week cycle). The primary end

point was progression-free survival, as determined by blinded independent central review. Secondary end points included overall survival, objective response as determined by independent review, and safety. Health-related quality of life was an exploratory end point.

Results: Overall, 651 patients were assigned to receive nivolumab plus cabozantinib (323 patients) or sunitinib (328 patients). At a median follow-up of 18.1 months for overall survival, the median progression-free survival was 16.6 months (95% confidence interval [CI], 12.5 to 24.9) with nivolumab plus cabozantinib and 8.3 months (95% CI, 7.0 to 9.7) with sunitinib (hazard ratio for disease progression or death, 0.51; 95% CI, 0.41 to 0.64; $P < 0.001$). The probability of overall survival at 12 months was 85.7% (95% CI, 81.3 to 89.1) with nivolumab plus cabozantinib and 75.6% (95% CI, 70.5 to 80.0) with sunitinib (hazard ratio for death, 0.60; 98.89% CI, 0.40 to 0.89; $P = 0.001$). An objective response occurred in 55.7% of the patients receiving nivolumab plus cabozantinib and in 27.1% of those receiving sunitinib ($P < 0.001$). Efficacy benefits with nivolumab plus cabozantinib were consistent across subgroups. Adverse events of any cause of grade 3 or higher occurred in 75.3% of the 320 patients receiving nivolumab plus cabozantinib and in 70.6% of the 320 patients receiving sunitinib. Overall, 19.7% of the patients in the combination group discontinued at least one of the trial drugs owing to adverse events, and 5.6% discontinued both. Patients reported better health-related quality of life with nivolumab plus cabozantinib than with sunitinib.

Conclusions: Nivolumab plus cabozantinib had significant benefits over sunitinib with respect to progression-free survival, overall survival, and likelihood of response in patients with previously untreated advanced renal-cell carcinoma.

4. Choueiri, TK, Powles, T., Burotto, M., Escudier, B., Bours, MT, Zurawski, B., Oyervides Juárez, VM, Hsieh, JJ, Basso, U., Shah, AY, Suárez, C. , Hamzaj, A., Goh, JC, Barrios, C., Richardet, M., Porta, C., Kowalyszyn, R., Feregrino, JP, Żolnierka, J., Pook, D.,... CheckMate 9ER Investigators (2021). Nivolumab και Cabozantinib έναντι Sunitinib για προχωρημένα Καρκινώματα Νεφρικών Κυττάρων.

Ιστορικό: Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του nivolumab και cabozantinib σε σύγκριση με εκείνες του sunitinib στη θεραπεία προηγουμένως μη κατεργασμένου προχωρημένου καρκινώματος νεφρικών κυττάρων δεν είναι γνωστές.

Υλικά και μέθοδοι: Σε αυτήν τη φάση 3, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή δοκιμή, εκχωρήσαμε τυχαία σε ενήλικες με προηγούμενως μη κατεργασμένο καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων, χωρίς θεραπεία να λαμβάνουν είτε nivolumab (240 mg κάθε 2 εβδομάδες) συν cabozantinib (40 mg μία φορά την ημέρα) ή sunitinib (50 mg μία φορά την ημέρα για 4 εβδομάδες κάθε κύκλου 6 εβδομάδων). Το πρωταρχικό τελικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς πρόοδο, όπως καθορίζεται από την τυφλή ανεξάρτητη κεντρική ανασκόπηση. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιελάμβαναν τη συνολική επιβίωση, την αντικειμενική απόκριση όπως καθορίζεται από ανεξάρτητη αναθεώρηση και την ασφάλεια. Η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία ήταν ένα διερευνητικό τελικό σημείο.

Αποτελέσματα: Συνολικά, 651 ασθενείς ανατέθηκαν να λάβουν nivolumab και cabozantinib (323 ασθενείς) ή sunitinib (328 ασθενείς). Σε διάμεση παρακολούθηση 18,1 μηνών για συνολική επιβίωση, η μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη ήταν 16,6 μήνες (διάστημα εμπιστοσύνης 95% [CI], 12,5 έως 24,9) με nivolumab plus cabozantinib και 8,3 μήνες (95% CI, 7,0 έως 9,7) με sunitinib (λόγος κινδύνου για εξέλιξη της νόσου ή θάνατο, 0,51, 95% CI, 0,41 έως 0,64, $P < 0,001$). Η πιθανότητα συνολικής επιβίωσης στους 12 μήνες ήταν 85,7% (95% CI, 81,3 έως 89,1) με nivolumab plus cabozantinib και 75,6% (95% CI, 70,5 έως 80,0) με sunitinib (λόγος κινδύνου για θάνατο, 0,60; 98,89% CI, 0,40 έως 0,89 · $P = 0,001$). Μια αντικειμενική ανταπόκριση εμφανίστηκε στο 55,7% των ασθενών που έλαβαν nivolumab συν cabozantinib και στο 27,1% αυτών που λάμβαναν sunitinib ($P < 0,001$). Τα οφέλη αποτελεσματικότητας με το nivolumab plus cabozantinib ήταν συνεπή μεταξύ των υποομάδων. Ανεπιθύμητα συμβάντα οποιασδήποτε αιτίας βαθμού 3 ή υψηλότερου εμφανίστηκαν στο 75,3% των 320 ασθενών που έλαβαν nivolumab συν cabozantinib και στο 70,6% των 320 ασθενών που έλαβαν sunitinib. Συνολικά, το 19,7% των ασθενών στην ομάδα συνδυασμού διέκοψε τουλάχιστον ένα από τα δοκιμαστικά φάρμακα λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών και 5,6% διέκοψε και τα δύο. Οι ασθενείς ανέφεραν καλύτερη ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία με το nivolumab plus cabozantinib από ό, τι με το sunitinib.

Συμπεράσματα: Το Nivolumab plus cabozantinib είχε σημαντικά οφέλη έναντι του sunitinib σε σχέση με την επιβίωση χωρίς εξέλιξη, τη συνολική επιβίωση και την πιθανότητα ανταπόκρισης σε ασθενείς με καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων που δεν είχε προηγούμενως αντιμετωπιστεί.

5. Dudani S, de Velasco G, Wells JC, et al. (2021). Evaluation of Clear Cell, Papillary, and Chromophobe Renal Cell Carcinoma Metastasis Sites and Association With Survival.

Purpose: To characterize sites of metastasis and their association with survival across the 3 most common histologic variants of mRCC: clear cell (ccRCC), papillary (pRCC), and chromophobe (chrRCC).

Materials and Methods: In this multicenter, international cohort study, the International mRCC Database Consortium (IMDC) database was used to identify consecutive patients starting systemic therapy for mRCC between 2002 and 2019. Patients with mixed histologic subtype were excluded. Statistical analysis was performed from February to June 2020.

Results: A total of 10,105 patients were eligible for analysis. Median (interquartile range) age at diagnosis was 60 (53-67) years, 7,310 (72.4%) were men and 8,526 (84.5%) underwent nephrectomy. Of these, 9,252 (92%) had ccRCC, 667 (7%) had pRCC, and 186 (2%) had chrRCC. The median number of sites of metastasis was 2 (range, 0-7). In ccRCC, the most common sites of metastasis were lung (70%; 6,189 of 8,804 patients [448 missing]), lymph nodes (45%; 3,874 of 8,655 patients [597 missing]), bone (32%; 2,847 of 8,817 patients [435 missing]), liver (18%; 1,560 of 8,804 [448 missing]), and adrenal gland (10%; 678 of 6,673 patients [2,579 missing]). Sites of metastasis varied between subtypes. Lung, adrenal, brain, and pancreatic metastases were more frequent in ccRCC, lymph node involvement was more common in pRCC, and liver metastases were more frequent in chrRCC. Median OS for ccRCC varied by site of metastatic involvement, ranging between 16 months (95% CI, 13.7-18.8 months) for the pleura and 50 months (95% CI, 41.1-55.5 months) for the pancreas. Compared with ccRCC, patients with pRCC tended to have lower OS, regardless of metastatic site.

Conclusions: Sites of metastatic involvement differ according to histologic subtype in mRCC and are associated with OS. These data highlight the clinical and biological variability between histologic subtypes of mRCC. Patterns of metastatic spread may reflect differences in underlying disease biology. Further work to investigate differences in immune, molecular, and genetic profiles between metastatic sites and histologic subtypes is encouraged.

5. Dudani S, de Velasco G, Wells JC, et al. (2021). Αξιολόγηση των περιοχών μετάστασης με καρκινώματα νεφρικών κυττάρων, θηλωμάτων και χρωμοφοβικών νεφρών και συσχέτιση με την επιβίωση.

Στόχος: Να χαρακτηριστούν τοποθεσίες μετάστασης και η σχέση τους με την επιβίωση στις 3 πιο κοινές ιστολογικές παραλλαγές του mRCC: διαυγές κύτταρο (ccRCC), θηλώδες (pRCC) και χρωμόφορο (chrRCC).

Υλικά και Μέθοδοι: Σε αυτήν την πολυκεντρική, διεθνή μελέτη κοόρτης, η βάση δεδομένων International mRCC Database Consortium (IMDC) χρησιμοποιήθηκε για τον εντοπισμό διαδοχικών ασθενών που ξεκινούν συστηματική θεραπεία για mRCC μεταξύ 2002 και 2019. Οι ασθενείς με μικτό ιστολογικό υπότυπο αποκλείστηκαν. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε από τον Φεβρουάριο έως τον Ιούνιο του 2020.

Αποτελέσματα: Συνολικά 10105 ασθενείς ήταν επιλέξιμοι για ανάλυση. Η μέση ηλικία (εύρος μεταξύ των τεμαχιδίων) κατά τη διάγνωση ήταν 60 (53-67) έτη, 7310 (72,4%) ήταν άνδρες και 8526 (84,5%) υποβλήθηκαν σε νεφρεκτομή. Από αυτούς, 9252 (92%) είχαν ccRCC, 667 (7%) είχαν pRCC, και 186 (2%) είχαν chrRCC. Ο μέσος αριθμός τοποθεσιών μετάστασης ήταν 2 (εύρος, 0-7). Στο ccRCC, οι πιο συχνές θέσεις μετάστασης ήταν ο πνεύμονας (70%, 6189 από 8804 ασθενείς [448 λείπουν]), λεμφαδένες (45%, 3874 από 8655 ασθενείς [597 λείπουν]), οστά (32%, 2847 από 8817 ασθενείς [435 λείπουν]), ήπαρ (18%, 1560 από 8804 [448 λείπουν]) και επινεφρίδια (10%, 678 από 6673 ασθενείς [2579 λείπουν]). Οι τοποθεσίες μετάστασης διέφεραν μεταξύ των υποτύπων. Οι μεταστάσεις του πνεύμονα, των επινεφριδίων, του εγκεφάλου και του παγκρέατος ήταν συχνότερες στο ccRCC, η συμμετοχή των λεμφαδένων ήταν συχνότερη στο pRCC και οι μεταστάσεις του ήπατος ήταν συχνότερες στο chrRCC. Το διάμεσο λειτουργικό σύστημα για ccRCC ποικίλλει ανάλογα με τη θέση της μεταστατικής εμπλοκής, που κυμαίνεται μεταξύ 16 μηνών (95% CI, 13.7-18.8 μηνών) για τον υπεζωκότα και 50 μηνών (95% CI, 41.1-55.5 μήνες) για το πάγκρεας. Σε σύγκριση με το ccRCC, οι ασθενείς με pRCC έτειναν να έχουν χαμηλότερο λειτουργικό σύστημα, ανεξάρτητα από τη μεταστατική τοποθεσία.

Συμπεράσματα: Οι τοποθεσίες μεταστατικής εμπλοκής διαφέρουν ανάλογα με τον ιστολογικό υποτύπο στο mRCC και σχετίζονται με το λειτουργικό σύστημα. Αυτά τα δεδομένα υπογραμμίζουν την κλινική και βιολογική μεταβλητότητα μεταξύ ιστολογικών υποτύπων του mRCC. Τα μοτίβα της μεταστατικής εξάπλωσης μπορεί να αντικατοπτρίζουν τις διαφορές στην υποκείμενη βιολογία της νόσου. Ενθαρρύνεται

περαιτέρω έρευνα για τη διερεύνηση διαφορών στα ανοσολογικά, μοριακά και γενετικά προφίλ μεταξύ μεταστατικών θέσεων και ιστολογικών υποτύπων.

6. Gu, Y. Y., Chen, G., Lin, P., Cheng, J. W., Huang, Z. G., Luo, J., Zhai, G. Q., Wang, Y. L., Yan, H. B., & Li, S. H. (2020). Development and validation of an immune prognostic classifier for clear cell renal cell carcinoma.

Purpose: The aim of this study was to explore the clinical implications of immune cell infiltrates in ccRCC.

Materials and Methods: The Cancer Genome Atlas (TCGA) database (N= 515) and E-MTAB-1980 cohort of patients (N= 101) were adopted to estimate the prognostic value of immune cell infiltration. Twenty-four types of immune cells were evaluated using single-sample gene set enrichment analysis. Cox regression analyses were conducted to develop an immune risk score.

Results: Survival analyses revealed that 13 genes significantly associated with the overall survival (OS). Furthermore, multivariate Cox analysis identified an immune risk score on the basis of mast cells, natural killer CD56bright cells, T helper 17 (Th17) cells, and Th2 cells. The immune risk score was associated with OS, with hazard ratios of 2.72 (95% CI 2.17-3.40) and 3.24 (95% CI 1.64-6.44) in TCGA and E-MTAB-1980 datasets, respectively. This immune risk score was significantly correlated with some immunotherapy-related biomarkers.

Conclusions: We profiled a prognostic signature and established an immune risk score model for ccRCC, which could provide novel predictive markers for patients with ccRCC and an indicator for immunotherapy response measurement.

6. Gu, Y. Y., Chen, G., Lin, P., Cheng, J. W., Huang, Z. G., Luo, J., Zhai, G. Q., Wang, Y. L., Yan, H. B., & Li, S. H. (2020). Ανάπτυξη και επικύρωση ενός ανοσολογικού προγνωστικού ταξινομητή για το διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα του νεφρού.

Σκοπός: Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να διερευνηθούν οι κλινικές επιπτώσεις των διηθημάτων ανοσοκυττάρων σε ccRCC.

Υλικά και Μέθοδοι: Η βάση δεδομένων των Atlas Genome Atlas (TCGA) (N = 515) και η ομάδα E-MTAB-1980 των ασθενών (N = 101) υιοθετήθηκαν για την εκτίμηση της προγνωστικής αξίας της διήθησης των ανοσοκυττάρων. Είκοσι τέσσερις τύποι ανοσοκυττάρων αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας ανάλυση εμπλουτισμού σε ένα

δείγμα γονιδίων. Αναλύσεις Cox διεξήχθησαν για την ανάπτυξη ενός βαθμού ανοσολογικού κινδύνου.

Αποτελέσματα: Οι αναλύσεις των ατόμων που επιβίωσαν αποκάλυψαν ότι 13 γονίδια που σχετίζονται σημαντικά με τη συνολική επιβίωση (OS). Επιπλέον, η πολυπαραγοντική ανάλυση Cox αναγνώρισε μια βαθμονόμηση ανοσολογικού κινδύνου με βάση τα μαστοκύτταρα, τα φυσιολογικά κύτταρα κυττάρων CD56bright, τα κύτταρα T helper 17 (Th17) και τα κύτταρα Th2. Ο βαθμός ανοσολογικού κινδύνου συσχετίστηκε με το OS, με αναλογίες κινδύνου 2,72 (95% CI 2,17-3,40) και 3,24 (95% CI 1,64-6,44) σε ομάδες δεδομένων TCGA και E-MTAB-1980, αντίστοιχα. Αυτή η βαθμολογία ανοσολογικού κινδύνου συσχετίστηκε σημαντικά με ορισμένους βιοδείκτες σχετιζόμενους με την ανοσοθεραπεία.

Συμπεράσματα: Διαμορφώσαμε μια προγνωστική υπογραφή και καθιερώσαμε ένα πρότυπο βαθμολογίας ανοσολογικού κινδύνου για το ccRCC, το οποίο θα μπορούσε να παράσχει νέους προγνωστικούς δείκτες για τους ασθενείς με ccRCC και έναν δείκτη για τη μέτρηση της απόκρισης ανοσοθεραπείας.

7. Harada, H., Shikama, N., Wada, H., Uchida, N., Nozaki, M., Hayakawa, K., Yamada, K., Nagakura, H., Ogawa, H., Miyazawa, K., Katagiri, H., & Nakamura, N. (2021). A phase II study of palliative radiotherapy combined with zoledronic acid hydrate for metastatic bone tumour from renal cell carcinoma.

Purpose: Palliative radiotherapy is the standard of care for bone metastases. However, skeletal-related events, defined as a pathologic fracture, paraplegia, surgery or radiotherapy for local recurrence, or severe pain in previously irradiated bone with radio-resistant histology type still present high incidence. The primary objective of this study was to determine whether zoledronic acid hydrate and palliative radiotherapy could prevent local skeletal-related events.

Materials and Methods: Eligible patients with bone metastases from renal cell carcinoma were treated with zoledronic acid hydrate every 3 or 4 weeks and concurrent palliative radiotherapy of 30 Gy in 3 Gy fractions. The criteria for radiotherapy were established by the treating physician, but patients with complicated bone metastases (impending pathological fracture or spinal cord compression) which needed immediate surgery were excluded. The primary endpoint was the local skeletal-related event-free survival rate at 1 year.

Results: Twenty-seven patients were included in the study. The median age was 65 (range, 50-84) years. Radiotherapy dose was 30 Gy for all patients except 1 whose radiotherapy was terminated due to brain metastasis progression at 18 Gy. Zoledronic acid hydrate was administered in a median of 12 (range, 0-34) times. The median follow-up period was 12 months and 19 months in patients who were still alive. Of 27 patients in the efficacy analysis, the 1-year local skeletal-related event-free rate was 77.6% (80% confidence interval, 66.2-89.0). Common grade 3 toxicities were hypocalcemia (1 [4%]), sGPT level increase (1 [4%]) and sGOT level increase (1 [4%]). There was no grade 4 or 5 toxicity.

Conclusions: Zoledronic acid hydrate administration and palliative radiotherapy were a well-tolerated and promising treatment reducing skeletal-related events for bone metastases from renal cell carcinoma.

7. Harada, H., Shikama, N., Wada, H., Uchida, N., Nozaki, M., Hayakawa, K., Yamada, K., Nagakura, H., Ogawa, H., Miyazawa, K., Katagiri, H., & Nakamura, N. (2021). Μελέτη φάσης II παρηγορητικής ακτινοθεραπείας σε συνδυασμό με ένυδρο ζολεδρονικό οξύ για μεταστατικό όγκο οστού από καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων.

Σκοπός: Η παρηγορητική ακτινοθεραπεία είναι το πρότυπο φροντίδας για οστικές μεταστάσεις. Ωστόσο, τα περιστατικά που σχετίζονται με το σκελετό, που ορίζονται ως παθολογικό κάταγμα, παραπληγία, χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία για τοπική υποτροπή, ή σοβαρός πόνος σε προηγουμένως ακτινοβολημένα οστά με ραδιοανθεκτικό τύπο ιστολογίας εξακολουθούν να παρουσιάζουν υψηλή συχνότητα. Ο πρωταρχικός στόχος αυτής της μελέτης ήταν να προσδιοριστεί εάν το ένυδρο ζολεδρονικό οξύ και η παρηγορητική ακτινοθεραπεία θα μπορούσαν να αποτρέψουν συμβάντα που σχετίζονται με τοπικά σκελετικά.

Υλικά και Μέθοδοι: Οι επιλέξιμοι ασθενείς με οστικές μεταστάσεις από καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ένυδρο ζολεδρονικό οξύ κάθε 3 ή 4 εβδομάδες και ταυτόχρονη παρηγορητική ακτινοθεραπεία 30 Gy σε κλάσματα 3 Gy. Τα κριτήρια ακτινοθεραπείας καθορίστηκαν από τον θεράποντα ιατρό, αλλά αποκλείστηκαν ασθενείς με πολύπλοκες οστικές μεταστάσεις (επικείμενο παθολογικό κάταγμα ή συμπίεση νωτιαίου μυελού) που χρειάστηκαν άμεση χειρουργική επέμβαση. Το κύριο τελικό σημείο ήταν το τοπικό ποσοστό επιβίωσης χωρίς συμβάντα που σχετίζεται με το σκελετό σε 1 έτος.

Αποτελέσματα: Είκοσι επτά ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Η μέση ηλικία ήταν 65 (εύρος, 50-84) έτη. Η δόση ακτινοθεραπείας ήταν 30 Gy για όλους τους ασθενείς εκτός από 1 των οποίων η ακτινοθεραπεία τερματίστηκε λόγω της εξέλιξης της εγκεφαλικής μετάστασης στα 18 Gy. Το ένυδρο ζολεδρονικό οξύ χορηγήθηκε σε διάμεσο 12 (εύρος, 0-34) φορές. Η μέση περίοδος παρακολούθησης ήταν 12 μήνες και 19 μήνες σε ασθενείς που ήταν ακόμα ζωντανοί. Από τους 27 ασθενείς στην ανάλυση της αποτελεσματικότητας, το 1-ετή τοπικό σκελετικό ποσοστό χωρίς συμβάν ήταν 77,6% (διάστημα εμπιστοσύνης 80%, 66.2-89.0). Συχνές τοξικότητες βαθμού 3 ήταν υποκαλιαιμία (1 [4%]), αύξηση επιπέδου sGPT (1 [4%]) και αύξηση επιπέδου sGOT (1 [4%]). Δεν υπήρχε τοξικότητα βαθμού 4 ή 5.

Συμπεράσματα: Η χορήγηση ένυδρου ζολεδρονικού οξέος και η παρηγορητική ακτινοθεραπεία ήταν μια καλά ανεκτή και πολλά υποσχόμενη θεραπεία που μειώνει τα σκελετικά που σχετίζονται με συμβάντα για οστικές μεταστάσεις από καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων.

8. Hinata, N., Shiroki, R., Tanabe, K., Eto, M., Takenaka, A., Kawakita, M., Hara, I., Hongo, F., Ibuki, N., Nasu, Y., Teishima, J., Kawai, N., Kawauchi, A., Kondo, T., Kawamorita, N., Oyama, C., Horie, S., Shimbo, M., Kato, M., Kanayama, H., ... Japanese Society of Endourology (2021). Robot-assisted partial nephrectomy versus standard laparoscopic partial nephrectomy for renal hilar tumor: A prospective multi-institutional study.

Purpose: To investigate whether robot-assisted partial nephrectomy compared with laparoscopic partial nephrectomy is effective for renal hilar tumor removal.

Materials and Methods: This was a prospective, multicenter, single-arm, open-label trial with a 2-year enrollment period. A total of 22 academic hospitals in Japan participated in the present study. Comparison with historical control values from reported studies of laparoscopic partial nephrectomy was carried out. The warm ischemia time and positive surgical margin rate were set as primary perioperative and oncological outcomes. In the historical control group, these were 27.7 min and 13%, respectively.

Results: The analysis population included 105 participants. The mean warm ischemia time was 20.2 (95% confidence interval 16.7-21.8; $P < 0.0001$ vs 27.7). Two of 103 participants (1.9%) had a positive surgical margin (95% confidence interval 0.5-6.8%). Both results satisfy the prespecified decision criteria for the superiority of robot-

assisted partial nephrectomy over the historical control of laparoscopic partial nephrectomy. Resected weight and preoperative estimated glomerular filtration rate were predictive factors of functional loss of the partially nephrectomized kidney after robot-assisted partial nephrectomy.

Conclusions: Robot-assisted partial nephrectomy for clinical T1 renal hilar tumors results in shorter warm ischemia time than and comparable positive surgical margin rate to those reported for laparoscopic partial nephrectomy.

8. Hinata, N., Shiroki, R., Tanabe, K., Eto, M., Takenaka, A., Kawakita, M., Hara, I., Hongo, F., Ibuki, N., Nasu, Y., Teishima, J., Kawai, N., Kawauchi, A., Kondo, T., Kawamorita, N., Oyama, C., Horie, S., Shimbo, M., Kato, M., Kanayama, H., ... Japanese Society of Endourology (2021). Μερική νεφρεκτομή με ρομπότ έναντι τυπικής λαπαροσκοπικής μερικής νεφρεκτομής για νεφρικό όγκο: Μια προοπτική πολυ-θεσμική μελέτη.

Στόχος: Η διερεύνηση του κατά πόσον η μερική νεφρεκτομή με ρομπότ σε σύγκριση με τη λαπαροσκοπική μερική νεφρεκτομή είναι αποτελεσματική για την απομάκρυνση του νεφρικού όγκου.

Υλικά και Μέθοδοι: Αυτή ήταν μια προοπτική, πολυκεντρική, ενιαία, ανοιχτή δοκιμαστική περίοδος με περίοδο εγγραφής 2 ετών. Συνολικά 22 ακαδημαϊκά νοσοκομεία στην Ιαπωνία συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη. Πραγματοποιήθηκε σύγκριση με ιστορικές τιμές ελέγχου από αναφερόμενες μελέτες λαπαροσκοπικής μερικής νεφρεκτομής. Ο θερμός χρόνος ισχαιμίας και ο θετικός ρυθμός χειρουργικού περιθωρίου ορίστηκαν ως πρωτογενή περιεγχειρητικά και ογκολογικά αποτελέσματα. Στην ιστορική ομάδα ελέγχου, αυτά ήταν 27,7 λεπτά και 13%, αντίστοιχα.

Αποτελέσματα: Ο πληθυσμός ανάλυσης περιελάμβανε 105 συμμετέχοντες. Ο μέσος χρόνος θερμής ισχαιμίας ήταν 20,2 (διάστημα εμπιστοσύνης 95% 16,7-21,8, $P < 0,0001$ έναντι 27,7). Δύο από τους 103 συμμετέχοντες (1,9%) είχαν θετικό χειρουργικό περιθώριο (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,5-6,8%). Και τα δύο αποτελέσματα ικανοποιούν τα προκαθορισμένα κριτήρια απόφασης για την ανωτερότητα της μερικής νεφρεκτομής με τη βοήθεια ρομπότ έναντι του ιστορικού ελέγχου της λαπαροσκοπικής μερικής νεφρεκτομής. Το εκφυλισμένο βάρος και ο προεγχειρητικός εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης ήταν προγνωστικοί παράγοντες λειτουργικής απώλειας του μερικώς νεφρεκτοποιημένου νεφρού μετά από μερική νεφρεκτομή με ρομπότ

Συμπεράσματα: Μερική νεφρεκτομή υποβοηθούμενη από ρομπότ για κλινικούς όγκους νεφρικής T1 νεφρού οδηγεί σε μικρότερο χρόνο θερμής ισχαιμίας από και συγκρίσιμο θετικό ποσοστό περιθωρίου χειρουργικής με εκείνο που αναφέρθηκε για λαπαροσκοπική μερική νεφρεκτομή.

9. Hizal, M., Sendur, M., Bilgin, B., Akinci, M. B., Sener Dede, D., & Yalcin, B. (2020). A historical turning point for the treatment of advanced renal cell carcinoma: inhibition of immune checkpoint.

Purpose: research regarding treatment of advanced renal cell carcinoma.

Materials and Methods: Literature search is made from PubMed, Medline, and ASCO and ESMO Annual Meeting abstracts using the following search keywords: "nivolumab," "pembrolizumab," "atezolizumab," "avelumab," "durvalumab," and "renal cell cancer." The last search was on Nov 1, 2019.

Results: The combination of nivolumab and ipilimumab have better survival results than sunitinib for intermediate and poor risk patients but not for favorable risk groups. In 2019, two combination regimens with pembrolizumab plus axitinib and avelumab plus axitinib demonstrated efficacy over sunitinib for every risk group. The overall survival data of these trials are still immature.

Conclusions: Advanced RCC has high morbidity and mortality with an increasing prevalence. Following tyrosine kinase inhibitors, checkpoint inhibitors have a great influence on treatment of advanced RCC, especially the combination of these two strategies. In 2019 these combined strategies demonstrated 5% complete remission with up to 60% objective response rate. While not immediately, but perhaps in the near future, advanced RCC will become a manageable chronic disease, even if a cure is not possible.

9. Hizal, M., Sendur, M., Bilgin, B., Akinci, M. B., Sener Dede, D., & Yalcin, B. (2020). Ένα ιστορικό σημείο καμπής για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου νεφρικών κυττάρων: το σημείο καταστολής του ανοσοποιητικού.

Σκοπός: η έρευνα σχετικά με τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου νεφρικών κυττάρων.

Υλικά και Μέθοδοι: Η αναζήτηση βιβλιογραφίας γίνεται από τις περιλήψεις ετήσιων συνεδριών PubMed, Medline και ASCO και ESMO χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες λέξεις-κλειδιά αναζήτησης: "nivolumab", "pembrolizumab", "atezolizumab",

"avelumab", "durvalumab" και "καρκίνος νεφρικών κυττάρων." Η τελευταία αναζήτηση έγινε την 1 Νοεμβρίου 2019.

Αποτελέσματα: Ο συνδυασμός του nivolumab και του ipilimumab έχει καλύτερα αποτελέσματα επιβίωσης από ότι το sunitinib για τους ασθενείς με ενδιάμεση ή κακή λοίμωξη, αλλά όχι για ευνοϊκές ομάδες κινδύνου. Το 2019, δύο συνδυαστικά θεραπευτικά σχήματα με pembrolizumab συν axitinib και avelumab plus axitinib απέδειξαν αποτελεσματικότητα έναντι του sunitinib για κάθε ομάδα κινδύνου. Τα συνολικά δεδομένα επιβίωσης αυτών των δοκιμών είναι ακόμη ανώριμα.

Συμπεράσματα: Το καλπάζων RCC έχει υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα με αυξανόμενη επικράτηση. Μετά από τους αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης, οι αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού έχουν μεγάλη επίδραση στη θεραπεία του προχωρημένου RCC, ιδιαίτερα ο συνδυασμός των θεραπειών αυτών. Το 2019 αυτές οι συνδυασμένες αυτές μέθοδοι θεραπείας έδειξαν πλήρη υποχώρηση του RCC σε ποσοστό 5% με ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης έως και 60%. Αν και όχι αμέσως, αλλά ίσως στο εγγύς μέλλον, το προχωρημένο RCC θα γίνει μια διαχειρίσιμη χρόνια ασθένεια, ακόμα κι αν δεν είναι δυνατή η θεραπεία.

10. Kulterer, O. C., Pfaff, S., Wadsak, W., Garstka, N., Remzi, M., Vranka, C., Nics, L., Mitterhauser, M., Bootz, F., Cazzamalli, S., Krall, N., Neri, D., & Haug, A. R. (2021). A Microdosing Study with ^{99m}Tc-PHC-102 for the SPECT/CT Imaging of Primary and Metastatic Lesions in Renal Cell Carcinoma Patients.

Background: ^{99m}Tc-PHC-102 is a ^{99m}Tc-labeled derivative of acetazolamide, a high-affinity small organic ligand of carbonic anhydrase IX (CAIX). ^{99m}Tc-PHC-102 has previously shown favorable in vivo biodistribution properties in mouse models of CAIX-positive clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) and colorectal cancer. In this study, we aimed to explore the targeting performance of ^{99m}Tc-PHC-102 in SPECT in patients with renal cell carcinoma while also assessing the safety and tolerability of the radiotracer.

Materials and Methods: We studied 5 patients with localized or metastatic ccRCC in a microdosing regimen, after the administration of a 50-μg total of CAIX ligand and 600-800 MBq of ^{99m}Tc-PHC-102. Tissue distribution and residence time in normal organs and tumors were analyzed by serial SPECT/CT scans at 3 time points (30 min, 2 h, and 6 h) after intravenous administration.

Results: In the 5 patients studied, ^{99m}Tc -PHC-102 was well tolerated and no study drug-related adverse events were recorded. In the stomach, kidneys, and gallbladder, the radiotracer showed a rapid initial uptake, which cleared over time. Localization of the study drug in primary tumors of 5 patients was observed, with favorable tumor-to-background ratios. ^{99m}Tc -PHC-102 SPECT/CT allowed the identification of 4 previously unknown lung and lymph node metastases in 2 patients.

Conclusions: ^{99m}Tc -PHC-102 is a promising SPECT tracer for the imaging of patients with ccRCC. This tracer has the potential to identify primary and metastatic lesions in different anatomic locations. ^{99m}Tc -PHC-102 might also serve as a companion diagnostic agent for future CAIX-targeting therapeutics.

10. Kulterer, OC, Pfaff, S., Wadsak, W., Garstka, N., Remzi, M., Vrakas, C., Nics, L., Mitterhauser, M., Bootz, F., Cazzamalli, S., Krall, N., Neri, D., & Haug, AR (2021). Μελέτη μικροδοσολογίας με ^{99m}Tc -PHC-102 για την απεικόνιση SPECT / CT πρωτοπαθών και μεταστατικών βλαβών σε ασθενείς με νεφρικό καρκίνωμα.

Ιστορικό: Το ^{99m}Tc -PHC-102 είναι ένα επισημασμένο με ^{99m}Tc παράγωγο ακεταξολαμίδης, ένας μικρός οργανικός συνδέτης υψηλής συνάφειας καρβονικής ανυδράσης IX (CAIX). Το ^{99m}Tc -PHC-102 είχε προηγουμένως δείξει ευνοϊκές ιδιότητες βιοκατανομής ή νίνο σε μοντέλα ποντικού με καρκίνο νεφρικών κυττάρων θετικού CAIX (ccRCC) και καρκίνου του παχέος εντέρου. Σε αυτήν τη μελέτη, στοχεύσαμε να διερευνήσουμε την απόδοση στόχευσης του ^{99m}Tc -PHC-102 στο SPECT σε ασθενείς με καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων, ενώ εκτιμήσαμε επίσης την ασφάλεια και την ανεκτικότητα του ραδιοανιχνευτή.

Υλικά και Μέθοδοι: Μελετήσαμε 5 ασθενείς με εντοπισμένο ή μεταστατικό ccRCC σε σχήμα μικροδοσολογίας, μετά τη χορήγηση συνολικού 50-μg προσδέματος CAIX και 600-800 MBq ^{99m}Tc -PHC-102. Η κατανομή των ιστών και ο χρόνος παραμονής σε φυσιολογικά όργανα και όγκους αναλύθηκαν με σειριακή σάρωση SPECT / CT σε 3 χρονικά σημεία (30 λεπτά, 2 ώρες και 6 ώρες) μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

Αποτελέσματα: Στους 5 ασθενείς που μελετήθηκαν, το ^{99m}Tc -PHC-102 ήταν καλά ανεκτό και δεν καταγράφηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το φάρμακο. Στο στομάχι, στα νεφρά και στη χοληδόχο κύστη, ο ραδιομεταδότης έδειξε μια γρήγορη αρχική πρόσληψη, η οποία υποχώρησε με την πάροδο του χρόνου. Παρατηρήθηκε εντοπισμός του φαρμάκου της μελέτης σε πρωτογενείς όγκους 5 ασθενών, με ευνοϊκές αναλογίες όγκου προς φόντο. Το ^{99m}Tc -PHC-102 SPECT / CT

επέτρεψε την ταυτοποίηση 4 προηγουμένως άγνωστων μεταστάσεων πνευμόνων και λεμφαδένων σε 2 ασθενείς.

Συμπεράσματα: Το ^{99}mTc -PHC-102 είναι ένας πολλά υποσχόμενος ιχνηλάτης SPECT για την απεικόνιση ασθενών με ccRCC. Αυτός ο ιχνηλάτης έχει τη δυνατότητα να εντοπίσει πρωτογενείς και μεταστατικές βλάβες σε διαφορετικές ανατομικές τοποθεσίες. Το ^{99}mTc -PHC-102 μπορεί επίσης να χρησιμεύσει ως συνοδευτικός διαγνωστικός παράγοντας για μελλοντικές θεραπείες στόχευσης CAIX.

11. Lee, C. H., Motzer, R. J., Glen, H., Michaelson, M. D., Larkin, J., Minoshima, Y., Kanekiyo, M., Ikezawa, H., Sachdev, P., Dutcus, C. E., Funahashi, Y., & Voss, M. H. (2021). Correlative serum biomarker analyses in the phase 2 trial of lenvatinib-plus-everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma.

Background: No biomarkers have been established to predict treatment efficacy in renal cell carcinoma (RCC). In an exploratory retrospective analysis of a Phase 2 study, we constructed composite biomarker scores (CBSs) to predict progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with metastatic RCC randomised to receive lenvatinib-plus-everolimus.

Materials and Methods: Of 40 biomarkers tested, the 5 most strongly associated with PFS (HGF, MIG, IL-18BP, IL-18, ANG-2) or OS (TIMP-1, M-CSF, IL-18BP, ANG-2, VEGF) were used to make a 5-factor PFS-CBS or OS-CBS, respectively. A 2-factor CBS was generated with biomarkers common to PFS-CBS and OS-CBS. Patients were divided into groups accordingly (5-factor-CBS high: 3-5, CBS-low: 0-2; 2-factor-CBS high: 1-2, CBS-low: 0).

Results: PFS/OS with lenvatinib-plus-everolimus were significantly longer in the 5-factor CBS-high group versus the CBS-low group ($P = 0.0022/P < 0.0001$, respectively). In the CBS-high group, PFS/OS were significantly longer with lenvatinib-plus-everolimus versus everolimus ($P < 0.001/P = 0.0079$, respectively); PFS was also significantly longer with lenvatinib-plus-everolimus versus lenvatinib ($P = 0.0046$). The 5-factor-CBS had a predictive role in PFS and OS after multivariate analysis. Similar trends were observed with the 2-factor-CBS for PFS (i.e., lenvatinib-plus-everolimus versus everolimus).

Conclusions: The 5-factor CBS may identify patients with metastatic RCC who would benefit from lenvatinib-plus-everolimus versus everolimus; additional validation is required.

12. Lee, CH, Motzer, RJ, Glen, H., Michaelson, MD, Larkin, J., Minoshima, Y., Kanekiyo, M., Ikezawa, H., Sachdev, P., Dutcus, CE, Funahashi, Y. , & Voss, MH (2021). Ανάλυση βιολογικού δείκτη ορού στη δοκιμή φάσης 2 του lenvatinib-plus-everolimus σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων.

Ιστορικό: Δεν έχουν αποδειχθεί βιοδείκτες για την πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας της θεραπείας στο καρκίνωμα των νεφρικών κυττάρων (RCC). Σε μια διερευνητική αναδρομική ανάλυση μιας μελέτης Φάσης 2, κατασκευάσαμε σύνθετες βαθμολογίες βιοδεικτών (CBS) για να προβλέψουμε την επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS) σε ασθενείς με μεταστατικό RCC τυχαίοποιημένο για να λάβουμε lenvatinib-plus-everolimus.

Υλικά και Μέθοδοι: Από 40 βιοδείκτες που δοκιμάστηκαν, οι 5 συσχετίστηκαν περισσότερο με PFS (HGF, MIG, IL-18BP, IL-18, ANG-2) ή OS (TIMP-1, M-CSF, IL-18BP, ANG-2, VEGF) χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή ενός 5-παράγοντα PFS-CBS ή OS-CBS, αντίστοιχα. Δημιουργήθηκε CBS 2 παραγόντων με βιοδείκτες κοινές για τα PFS-CBS και OS-CBS. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε ομάδες ανάλογα (υψηλό 5-παράγοντα-CBS: 3-5, χαμηλό CBS: 0-2, υψηλό 2-παράγοντα-CBS: 1-2, χαμηλό CBS: 0).

Αποτελέσματα: Το PFS/OS με lenvatinib-plus-everolimus ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα υψηλού CBS 5 παραγόντων έναντι της ομάδας χαμηλής CBS ($P = 0,0022$ / $P < 0,0001$, αντίστοιχα). Στην ομάδα με υψηλό CBS, το PFS / OS ήταν σημαντικά μεγαλύτερο με lenvatinib-plus-everolimus έναντι everolimus ($P < 0,001$ / $P = 0,0079$, αντίστοιχα). Το PFS ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερο με το lenvatinib-plus-everolimus έναντι του lenvatinib ($P = 0,0046$). Το 5-factor-CBS είχε προγνωστικό ρόλο στο PFS και το OS μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση. Παρόμοιες τάσεις παρατηρήθηκαν με το 2-παράγοντα-CBS για PFS (δηλαδή, lenvatinib-plus-everolimus έναντι everolimus).

Συμπεράσματα: Το CBS 5 παραγόντων μπορεί να εντοπίσει ασθενείς με μεταστατικό RCC που θα επωφεληθούν από το lenvatinib-plus-everolimus έναντι του everolimus. Απαιτείται επιπλέον επικύρωση.

13. Makimoto, G., Hotta, K., Oze, I., Ninomiya, K., Nakanishi, M., Hara, N., Kano, H., Watanabe, H., Hata, Y., Nishii, K., Nakasuka, T., Itano, J., Ninomiya, T., Kubo, T., Ohashi, K., Ichihara, E., Minami, D., Sato, A., Tabata, M., Maeda, Y., ... Kiura, K. (2021). Randomized study comparing mannitol with furosemide for

the prevention of cisplatin-induced renal toxicity in non-small cell lung cancer: The OLCSG1406 trial.

Purpose: Evidence is lacking on the best standard method for forced diuresis to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity. We compared the cisplatin-induced nephrotoxicity prevention effect of furosemide or mannitol in patients with advanced non-small cell lung cancer.

Materials and Methods: Patients with advanced non-small cell lung cancer suitable to receive cisplatin-containing regimen were randomly assigned to receive furosemide or mannitol with appropriate hydration. The primary endpoint was the proportion of $\geq$ grade 1 serum creatinine elevation in the first cycle.

Results: The trial was terminated early with 44 (22 per arm) of the planned 66 patients because of slow accrual. Patients' characteristics were well balanced with median baseline creatinine clearance of 98.0 and 95.1 mL/min in the furosemide and mannitol arms, respectively. In the first cycle, two (9%) and four (18%) patients developed grade 1 creatinine elevation ($P = .66$), respectively, despite no $\geq$ grade 2 toxicity. The median times to develop the worst creatinine score were 10 and 8 days, respectively. For all cycles, median times to recover to grade 0 were 56 and 20 days, respectively. The furosemide arm was characterized by relatively high urine output after cisplatin administration (900 vs 550 mL/h), low frequency of unplanned additional hydration (14% vs 32%), and high incidence of hyponatremia (18% and 5%) compared with the mannitol arm. Both arms showed similar progression-free survival and overall survival.

Conclusions: The preventive effect of the two forced diuretics on cisplatin-induced nephrotoxicity was not significantly different. However, the two diuretics have some distinct types of clinical presentations.

13. Makimoto, G., Hotta, K., Oze, I., Ninomiya, K., Nakanishi, M., Hara, N., Kano, H., Watanabe, H., Hata, Y., Nishii, K., Nakasuka, T., Itano, J., Ninomiya, T., Kubo, T., Ohashi, K., Ichihara, E., Minami, D., Sato, A., Tabata, M., Maeda, Y., ... Kiura, K. (2021). Τυχαιοποιημένη μελέτη που συνέκρινε τη μαννιτόλη με τη φουροσεμίδα για την πρόληψη της προκαλούμενης από σισπλατίνη νεφρικής τοξικότητας σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα: Η δοκιμή OLCSG1406.

Στόχος: Τα στοιχεία δεν διαθέτουν την καλύτερη τυπική μέθοδο για αναγκαστική διούρηση για την πρόληψη της νεφροτοξικότητας που προκαλείται από τη σισπλατίνη.

Συγκρίναμε τη δράση πρόληψης της νεφροτοξικότητας που προκαλείται από τη σισπλατίνη της φουροσεμίδης ή της μαννιτόλης σε ασθενείς με προχωρημένο μη μικρό κυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

Υλικά και Μέθοδοι: Ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που είναι κατάλληλοι να λάβουν σχήμα που περιέχει σισπλατίνη ανατέθηκαν τυχαία να λάβουν φουροσεμίδα ή μαννιτόλη με κατάλληλη ενυδάτωση. Το κύριο τελικό σημείο ήταν το ποσοστό αύξησης κρεατινίνης ορού βαθμού 1 στον πρώτο κύκλο.

Αποτελέσματα: Η δοκιμή τερματίστηκε νωρίς με 44 (22 ανά σκέλος) των προγραμματισμένων 66 ασθενών λόγω βραδείας συσσώρευσης. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών ήταν καλά ισορροπημένα με τη μέση κάθαρση της κρεατινίνης βασικής γραμμής 98,0 και 95,1 mL/min στους βραχίονες φουροσεμίδης και μαννιτόλης, αντίστοιχα. Στον πρώτο κύκλο, δύο (9%) και τέσσερις (18%) ασθενείς ανέπτυξαν αύξηση κρεατινίνης βαθμού 1 ($P = .66$), αντίστοιχα, παρά την τοξικότητα χωρίς βαθμό 2. Οι διάμεσοι χρόνοι για την ανάπτυξη της χειρότερης βαθμολογίας κρεατινίνης ήταν 10 και 8 ημέρες, αντίστοιχα. Για όλους τους κύκλους, οι διάμεσοι χρόνοι ανάκαμψης στον βαθμό 0 ήταν 56 και 20 ημέρες, αντίστοιχα. Ο βραχίονας της φουροσεμίδης χαρακτηρίστηκε από σχετικά υψηλή παραγωγή ούρων μετά από χορήγηση σισπλατίνης (900 έναντι 550 mL/h), χαμηλή συχνότητα μη προγραμματισμένης πρόσθετης ενυδάτωσης (14% έναντι 32%) και υψηλή συχνότητα υπονατριαιμίας (18% και 5%) σε σύγκριση με τον βραχίονα μαννιτόλης. Και τα δύο χέρια έδειξαν παρόμοια επιβίωση χωρίς πρόοδο και συνολική επιβίωση.

Συμπεράσματα: Η προληπτική δράση των δύο αναγκαστικών διουρητικών στη νεφροτοξικότητα που προκαλείται από τη σισπλατίνη δεν ήταν σημαντικά διαφορετική. Ωστόσο, τα δύο διουρητικά έχουν ορισμένους τύπους κλινικών παρουσιάσεων.

14. Mao, W., Fu, Z., Wang, K., Wu, J., Xu, B., & Chen, M. (2021). Prognostic nomogram for patients with lung metastatic renal cell carcinoma: a SEER-based study.

Background: Our study aimed to establish a clinically practical and reliable prognostic nomogram based on the important prognostic factors to predict the prognosis of patients with lung metastatic renal cell carcinoma (RCC).

Materials and Methods: Clinical data of patients with lung metastatic RCC between 2010 and 2015 were collected from the SEER database. Prognostic nomogram was established using R software to predict the OS and CSS probability for individual patients. Consistency index (C-index), calibration curve and decision curve analysis (DCA) were used to assess the predictive performance of the nomogram, and to calibrated the nomogram for 1-, 2-, and 3-year cancer-specific survival (CSS) and overall survival (OS).

Results: 1,563 patients were enrolled in this study. All patients were randomly divided into the primary cohort (937) and the validation cohort (626). Multivariate Cox regression showed that age, histology, N-stage, T-stage, surgery and radiotherapy were independent risk factor of OS, and histology, N-stage, T-stage, surgery were CSS related factors in patients with lung metastatic RCC in the primary cohort. The C-index of the nomogram OS was 0.662 and the C-index of CSS was 0.658 in the primary cohort. In the validation cohort, the C-index of the nomogram CSS and OS were 0.685 and 0.694, respectively. Moreover, the calibration curves showed good consistency between nomogram predictions and actual 1-, 2-, and 3-year OS and CSS rates in the primary and external verification cohorts.

Conclusions: The prognostic nomogram constructed in this study can provide an individualized treatment and risk assessment for survival in patients with lung metastatic RCC.

14. Mao, W., Fu, Z., Wang, K., Wu, J., Xu, B., & Chen, M. (2021). Προγνωστικό νομογράφημα για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα των νεφρικών κυττάρων των πνευμόνων: μια μελέτη με βάση το SEER.

Ιστορικό: Η μελέτη μας στοχεύει στη δημιουργία ενός κλινικά πρακτικού και αξιόπιστου προγνωστικού νομογραφήματος με βάση τους σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες για την πρόβλεψη της πρόγνωσης των ασθενών με μεταστατικό καρκίνωμα των νεφρικών κυττάρων των πνευμόνων (RCC).

Υλικά και Μέθοδοι: Κλινικά δεδομένα ασθενών με μεταστατικό RCC του πνεύμονα μεταξύ 2010 και 2015 συλλέχθηκαν από τη βάση δεδομένων SEER. Το προγνωστικό nomogram δημιουργήθηκε χρησιμοποιώντας λογισμικό R για να προβλέψει την πιθανότητα OS και CSS για μεμονωμένους ασθενείς. Ο δείκτης συνέπειας (δείκτης C), η καμπύλη βαθμονόμησης και η ανάλυση καμπύλης αποφάσεων (DCA) χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της προγνωστικής απόδοσης του

νομογράμματος και για τη βαθμονόμηση του νομογράμματος για επιβίωση 1-, 2- και 3 ετών για καρκίνο (CSS)) και συνολική επιβίωση (OS).

Αποτελέσματα: 1.563 ασθενείς συμμετείχαν σε αυτήν τη μελέτη. Όλοι οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία στην πρωτογενή ομάδα (937) και στην ομάδα επικύρωσης (626). Η παλινδρόμηση πολλαπλών ποικιλιών Cox έδειξε ότι η ηλικία, η ιστολογία, το στάδιο N, το στάδιο T, η χειρουργική επέμβαση και η ακτινοθεραπεία ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου του λειτουργικού συστήματος και η ιστολογία, το στάδιο N, το στάδιο T, η χειρουργική επέμβαση ήταν παράγοντες που σχετίζονται με CSS σε ασθενείς με μεταστατικό RCC του πνεύμονα η κύρια κοόρτη. Ο C-index του nomogram OS ήταν 0,662 και ο C-index του CSS ήταν 0,658 στην πρωτογενή ομάδα. Στην ομάδα επικύρωσης, ο δείκτης C του ονοματογράφου CSS και OS ήταν 0,685 και 0,694 αντίστοιχα. Επιπλέον, οι καμπύλες βαθμονόμησης έδειξαν καλή συνοχή μεταξύ των προβλέψεων των ονομάτων και των πραγματικών ποσοστών λειτουργικού και CSS 1-, 2- και 3 ετών στις κύριες και εξωτερικές ομάδες επαλήθευσης.

Συμπεράσματα: Το προγνωστικό νομογράφημα που κατασκευάστηκε σε αυτή τη μελέτη μπορεί να παρέχει μια εξατομικευμένη θεραπεία και αξιολόγηση κινδύνου για επιβίωση σε ασθενείς με μεταστατικό RCC του πνεύμονα.

15. Mennitto, A., Verzoni, E., Cognetti, F., Miceli, R., Milella, M., Mosca, A., Chiuri, V. E., Bearz, A., Morelli, F., Ortega, C., Atzori, F., Donini, M., Claps, M., Guadalupi, V., Sepe, P., Cappelletti, V., de Braud, F. G., & Procopio, G. (2021). Radical metastasectomy followed by sorafenib versus observation in patients with clear cell renal cell carcinoma: extended follow -up of efficacy results from the randomized phase II RESORT trial.

Background: The RESORT trial showed no longer relapse free survival (RFS) with sorafenib following radical metastasectomy in metastatic renal cell carcinoma. We present the updated 42-month follow-up data.

Materials and Methods: The phase II RESORT trial randomized patients to sorafenib or observation within 12 weeks from surgery. RFS was the primary endpoint.

Results: We analyzed 68 patients (32 in sorafenib and 36 in the observation arm), randomized between November 2012 and November 2017. Eighty-one percent in the sorafenib arm and 80% in the observation arm had one metastasis . At a median follow-up of 42 months (interquartile range 31-58), in the observation arm the median RFS was 35 months, RFS probability was 57% (95% CI 42-76%) at 24 and 44% (95% CI

30-65%) at 48 months. In the sorafenib arm, median RFS was 21 months, RFS probability was 50% (95% CI 34-71%) at 24 and 32% (95% CI 18-57%) at 48 months ($p = 0.342$; HR 1.35; 95% CI 0.72-2.54). Forty-seven percent and 37.5% of the patients in the two arms, respectively, are disease free. The site of relapses was independent of the previous metastasectomy site.

Conclusions: Sorafenib after metastasectomy did not improve RFS, but surgery in selected patients should be considered in order to potentially improve survival.

15. Mennitto, A., Verzoni, E., Cognetti, F., Miceli, R., Milella, M., Mosca, A., Chiuri, VE, Bearz, A., Morelli, F., Ortega, C., Atzori, F., Donini, M., Claps, M., Guadalupi, V., Sepe, P., Cappelletti, V., de Braud, FG, & Procopio, G. (2021). Ριζική μετασταστεκτομή ακολουθούμενη από sorafenib έναντι παρατήρησης σε ασθενείς με καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων: παρατεταμένη παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας προκύπτει από την τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης II RESORT.

Ιστορικό: Η δοκιμή RESORT έδειξε ότι δεν υπάρχει πλέον υποτροπιάζουσα ελεύθερη επιβίωση (RFS) με το sorafenib μετά από ριζική μετασταστεκτομή στο μεταστατικό καρκίνωμα των νεφρικών κυττάρων. Παρουσιάζουμε τα ενημερωμένα δεδομένα παρακολούθησης 42 μηνών.

Υλικά και Μέθοδοι: Η δοκιμή φάσης II RESORT τυχαιοποίησε τους ασθενείς στο sorafenib ή την παρατήρηση εντός 12 εβδομάδων από τη χειρουργική επέμβαση. Το RFS ήταν το κύριο τελικό σημείο.

Αποτελέσματα: Αναλύσαμε 68 ασθενείς (32 στο sorafenib και 36 στο σκέλος παρατήρησης), τυχαιοποιημένοι μεταξύ Νοεμβρίου 2012 και Νοεμβρίου 2017. Ογδόντα ένα τοις εκατό στο σκέλος sorafenib και 80% στο σκέλος παρατήρησης είχαν μία μετάσταση. Σε διάμεση παρακολούθηση 42 μηνών (εύρος μεταξύ τεμαχίων 31-58), στο σκέλος παρατήρησης η διάμεση RFS ήταν 35 μήνες, η πιθανότητα RFS ήταν 57% (95% CI 42-76%) σε 24 και 44% (95% CI 30-65%) στους 48 μήνες. Στο σκέλος του sorafenib, η διάμεση τιμή RFS ήταν 21 μήνες, η πιθανότητα RFS ήταν 50% (95% CI 34-71%) στους 24 και 32% (95% CI 18-57%) στους 48 μήνες ($p = 0,342$, HR 1,35; 95% CI 0,72-2,54). Σαράντα επτά τοις εκατό και 37,5% των ασθενών στα δύο σκέλη, αντίστοιχα, είναι απαλλαγμένα από ασθένειες. Ο ισότοπος των υποτροπών ήταν ανεξάρτητος από τον προηγούμενο ιστότοπο μεταστασεκτομής.

Συμπεράσματα: Το Sorafenib μετά τη μετασταστεκτομή δεν βελτίωσε το RFS, αλλά η χειρουργική επέμβαση σε επιλεγμένους ασθενείς πρέπει να εξεταστεί προκειμένου να βελτιωθεί ενδεχομένως η επιβίωση.

16. Motzer, R., Alekseev, B., Rha, S. Y., Porta, C., Eto, M., Powles, T., Grünwald, V., Hutson, T. E., Kopyltsov, E., Méndez-Vidal, M. J., Kozlov, V., Alyasova, A., Hong, S. H., Kapoor, A., Alonso Gordo, T., Merchan, J. R., Winkquist, E., Maroto, P., Goh, J. C., Kim, M., ... CLEAR Trial Investigators (2021). Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma.

Background: Lenvatinib in combination with pembrolizumab or everolimus has activity against advanced renal cell carcinoma. The efficacy of these regimens as compared with that of sunitinib is unclear.

Materials and Methods: In this phase 3 trial, we randomly assigned (in a 1:1:1 ratio) patients with advanced renal cell carcinoma and no previous systemic therapy to receive lenvatinib (20 mg orally once daily) plus pembrolizumab (200 mg intravenously once every 3 weeks), lenvatinib (18 mg orally once daily) plus everolimus (5 mg orally once daily), or sunitinib (50 mg orally once daily, alternating 4 weeks receiving treatment and 2 weeks without treatment). The primary end point was progression-free survival, as assessed by an independent review committee in accordance with Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1. Overall survival and safety were also evaluated.

Results: A total of 1069 patients were randomly assigned to receive lenvatinib plus pembrolizumab (355 patients), lenvatinib plus everolimus (357), or sunitinib (357). Progression-free survival was longer with lenvatinib plus pembrolizumab than with sunitinib (median, 23.9 vs. 9.2 months; hazard ratio for disease progression or death, 0.39; 95% confidence interval [CI], 0.32 to 0.49; $P < 0.001$) and was longer with lenvatinib plus everolimus than with sunitinib (median, 14.7 vs. 9.2 months; hazard ratio, 0.65; 95% CI, 0.53 to 0.80; $P < 0.001$). Overall survival was longer with lenvatinib plus pembrolizumab than with sunitinib (hazard ratio for death, 0.66; 95% CI, 0.49 to 0.88; $P = 0.005$) but was not longer with lenvatinib plus everolimus than with sunitinib (hazard ratio, 1.15; 95% CI, 0.88 to 1.50; $P = 0.30$). Grade 3 or higher adverse events emerged or worsened during treatment in 82.4% of the patients who received lenvatinib plus pembrolizumab, 83.1% of those who received lenvatinib plus everolimus, and 71.8% of those who received sunitinib. Grade 3 or higher adverse events occurring in

at least 10% of the patients in any group included hypertension, diarrhea, and elevated lipase levels.

Conclusions: Lenvatinib plus pembrolizumab was associated with significantly longer progression-free survival and overall survival than sunitinib.

16. Motzer, R., Alekseev, B., Rha, SY, Porta, C., Eto, M., Powles, T., Grünwald, V., Hutson, TE, Kopyltsov, E., Méndez-Vidal, MJ, Kozlov, V., Alyasova, A., Hong, SH, Kapoor, A., Alonso Gordo, T., Merchan, JR, Winkquist, E., Maroto, P., Goh, JC, Kim, M.,... CLEAR Trial Ερευνητές (2021). Lenvatinib συν Pembrolizumab ή Everolimus για προχωρημένο καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων.

Ιστορικό: Το Lenvatinib σε συνδυασμό με το pembrolizumab ή το everolimus έχει δράση κατά του προχωρημένου καρκινώματος των νεφρικών κυττάρων. Η αποτελεσματικότητα αυτών των θεραπειών σε σύγκριση με εκείνη του sunitinib είναι ασαφής.

Υλικά και Μέθοδοι: Σε αυτήν τη δοκιμή φάσης 3, εκχωρήσαμε τυχαία (σε αναλογία 1: 1: 1) ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων και χωρίς προηγούμενη συστηματική θεραπεία να λαμβάνουν λενβατινίμη (20 mg από του στόματος μία φορά την ημέρα) συν pembrolizumab (200 mg ενδοφλεβίως μία φορά κάθε φορά) 3 εβδομάδες), λενβατινίμη (18 mg από του στόματος μία φορά την ημέρα) συν everolimus (5 mg από του στόματος μία φορά την ημέρα) ή sunitinib (50 mg από του στόματος μία φορά την ημέρα, εναλλασσόμενες 4 εβδομάδες που λαμβάνουν θεραπεία και 2 εβδομάδες χωρίς θεραπεία). Το κύριο τελικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς πρόοδο, όπως αξιολογήθηκε από μια ανεξάρτητη επιτροπή αναθεώρησης σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης Απόκρισης σε Solid Tumors, έκδοση 1.1. Η συνολική επιβίωση και ασφάλεια αξιολογήθηκαν επίσης.

Αποτελέσματα: Συνολικά 1069 ασθενείς ανατέθηκαν τυχαία να λάβουν lenvatinib συν pembrolizumab (355 ασθενείς), lenvatinib plus everolimus (357) ή sunitinib (357). Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη ήταν μεγαλύτερη με τη λενβατινίμη και το pembrolizumab από ό, τι με το sunitinib (διάμεσος, 23,9 έναντι 9,2 μηνών. Λόγος κινδύνου για εξέλιξη ή θάνατο νόσου, 0,39; διάστημα εμπιστοσύνης 95% [CI], 0,32 έως 0,49; $P < 0,001$) και ήταν μεγαλύτερη με λενβατινίμη συν everolimus από ό, τι με sunitinib (διάμεσος, 14,7 έναντι 9,2 μηνών, λόγος κινδύνου, 0,65, 95% CI, 0,53 έως 0,80, $P < 0,001$). Η συνολική επιβίωση ήταν μεγαλύτερη με lenvatinib συν pembrolizumab από ό, τι με sunitinib (λόγος κινδύνου για θάνατο, 0,66, 95% CI, 0,49 έως 0,88, $P = 0,005$), αλλά δεν ήταν

πλέον με το lenvatinib plus everolimus από ό, τι με το sunitinib (λόγος κινδύνου, 1,15, 95% CI, 0,88 έως 1,50 · P = 0,30). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή υψηλότερες εμφανίστηκαν ή επιδεινώθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας στο 82,4% των ασθενών που έλαβαν lenvatinib συν pembrolizumab, 83,1% εκείνων που έλαβαν lenvatinib συν everolimus και 71,8% αυτών που έλαβαν sunitinib. Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή υψηλότερες που εμφανίστηκαν σε τουλάχιστον 10% των ασθενών σε οποιαδήποτε ομάδα περιελάμβαναν υπέρταση, διάρροια και αυξημένα επίπεδα λιπάσης.

Συμπεράσματα: Το Lenvatinib plus pembrolizumab συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη και συνολική επιβίωση από το sunitinib.

17. Nishida K, Kawashima A, Kanazawa T, Kidani Y, Yoshida T, Hirata M, Yamamoto K, Yamamoto Y, Sawada M, Kato R, Kato T, Hatano K, Ujike T, Fujita K, Uemura M, Morimoto-Okazawa A, Iwahori K, Yamasaki M, Ohkura N, Sakaguchi S, Nonomura N, Doki Y, Wada H. (2020). Clinical importance of the expression of CD4+CD8+ T cells in renal cell carcinoma.

Purpose: CD4+CD8+ T cells are expressed in some cancer patients including those with renal cell carcinoma (RCC). However, no reports have mentioned the clinical importance of this expression. We evaluated the expression of CD4+CD8+ T cells in patients with various cancer types to clarify clinical characteristics and prognostic importance significantly correlating with these T cells.

Materials and Methods: Expression of CD4+CD8+ T cells was evaluated using flowcytometry in tissue-infiltrating lymphocytes extracted from 260 cancer tissues including 104 RCC samples. RNA sequencing and characterization and regression (Citrus) was used to determine characteristics. Prognostic importance of CD4+CD8+ T cells was evaluated by Cox regression analysis.

Results: Among 8 cancer types, expression of CD4+CD8+ T cells was significantly highest in RCC patients. According to the expression of CD4+CD8+ T cells in adjacent normal tissue-infiltrating lymphocytes, 24 patients (23.1%) were defined as being positive for CD4+CD8+ with an expression higher than 9.29% in RCC patients. Citrus showed CD8+PD-1+TIM-3+CD103- T cells to be a specific subpopulation of CD4+CD8+ T cells. RNA sequencing revealed that CD4+CD8+ T cells had significantly lower diversity than the other T cells and shared most T cell receptor clones with CD8+ not CD4+ T cells. Expression of CD4+CD8+ T cells was identified

as an independent predictor of overall survival (HR: 0.11, 95% CI: 0.01-0.86, $p=0.035$) in multivariate analysis.

Conclusions: The expression of CD4+CD8+ T cells was significantly upregulated in RCC patients and correlated significantly with prognostic importance in surgically treated RCC patients.

17. Nishida K, Kawashima A, Kanazawa T, Kidani Y, Yoshida T, Hirata M, Yamamoto K, Yamamoto Y, Sawada M, Kato R, Kato T, Hatano K, Ujike T, Fujita K, Uemura M, Morimoto-Okazawa A, Iwahori K, Yamasaki M, Ohkura N, Sakaguchi S, Nonomura N, Doki Y, Wada H. (2020). Η κλινική σημασία της έκφρασης των CD4+CD8+ T κυττάρων στον καρκίνο των νεφρικών κυττάρων.

Σκοπός: Σε κάποιους ασθενείς με καρκίνο των νεφρικών κυττάρων παρατηρούμε έκφραση των CD4+CD8+ T κυττάρων. Όμως καμία έρευνα δεν έχει γίνει για την αναφορά της κλινικής σημασίας τα έκφρασης αυτής. Αξιολογήσαμε την έκφραση των CD4+CD8+ T κυττάρων σε ασθενείς με καρκίνο των νεφρικών κυττάρων ώστε να διασαφηνίσουμε τα κλινικά χαρακτηριστικά και την προγνωστική σημασία που σχετίζονται με τα T κύτταρα.

Υλικά και μέθοδοι: Η έκφραση των CD4+CD8+ T κυττάρων εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας την μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής σε λεμφοκύτταρα που διεισδύουν στον ιστό, τα οποία πάρθηκαν από 260 καρκινικούς ιστούς και περιλαμβάνονται 104 RCC δείγματα. Η ακολουθία του RNA χρησιμοποιήθηκε για να διακρίνουν τα χαρακτηριστικά των κυττάρων αυτών. Η προγνωστική σημασία των CD4+CD8+ T κυττάρων εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας την ανάλυση COX.

Αποτελέσματα: Ανάμεσα σε 8 διαφορετικούς τύπους καρκίνου η έκφραση των CD4+CD8+ T κυττάρων ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς που έπασχαν από νεφροκυτταρικό καρκίνωμα. Σύμφωνα με την μέθοδο που ακολουθήθηκε, 24 ασθενείς (23,1%) βρέθηκαν θετικοί σε CD4+CD8+ με έκφραση υψηλότερη κατά 9,29% στο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα. Η ανάλυση του RNA έδειξε ότι τα CD8+PD-1+TIM-3+CD103- T κύτταρα είναι ειδική υποκατηγορία των CD4+CD8+ T κυττάρων. Ακόμα έδειξε πως τα CD4+CD8+ T κύτταρα είχαν λιγότερη ποικιλομορφία από ότι άλλα. Τα κύτταρα και είχαν κοινούς ανιχνευτές T κυττάρων με τα CD8+ όχι τα CD4+ T κύτταρα. Η έκφραση των CD4+CD8+ T κυττάρων κατηγοριοποιήθηκε σαν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της γενικής επιβίωσης (HR: 0.11, 95% CI: 0.01–0.86, $p=0.035$) σε πολυποίκιλες αναλύσεις.

Συμπεράσματα: Η έκφραση των CD4+CD8+ T κυττάρων ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς που έπασχαν από νεφροκυτταρικό καρκίνωμα και σχετιζόνταν με την πρόγνωση των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική θεραπεία.

18. Noguchi, G., Kawahara, T., Kobayashi, K., Tsutsumi, S., Ohtake, S., Osaka, K., Umemoto, S., Nakaigawa, N., Uemura, H., Kishida, T., & Yao, M. (2020). A lower psoas muscle volume was associated with a higher rate of recurrence in male clear cell renal cell carcinoma.

Purpose: Sarcopenia is defined as a low skeletal muscle volume. Recent studies have reported that sarcopenia is associated with a poor prognosis in various cancers. The purpose of this study is to evaluate the correlation between the psoas muscle volume and recurrence-free survival in patients with localized clear cell renal cell carcinoma (ccRCC).

Materials and methods: A total of 316 male patients with localized ccRCC who underwent radical nephrectomy at Yokohama City University Hospital (Yokohama, JAPAN) and Kanagawa Cancer Center (Yokohama, JAPAN) between 2002 and 2018 were enrolled in this study. The psoas muscle index (PMI) was calculated by normalizing the psoas muscle area on the contralateral side of the tumor on axial CT, which was calculated at the level of L4 (mm²) divided by the square of the body height (m²). We divided patients into two groups based on the median PMI (409.64mm²/m²).

Results: The lower PMI group showed poorer recurrence-free survival (RFS) than the higher PMI group ($p = 0.030$). Regarding 5-year RFS, a lower PMI was a significant predictor of recurrence ($p = 0.022$, hazard ratio (HR): 2.306) and a multivariate analysis revealed that a lower PMI ($<$ median, $p = 0.035$, HR: 2.167), tumor size >4 cm ($p = 0.044$, HR: 2.341), and pathological stage >2 ($p < 0.001$, HR: 3.660) were independent risk factors for poor RFS.

Conclusions: The presence of sarcopenia (lower PMI) was found to be associated with poor RFS in male ccRCC patients. The PMI might serve as a measure of patient frailty and might be useful for prognostic risk stratification in ccRCC.

18. Noguchi, G., Kawahara, T., Kobayashi, K., Tsutsumi, S., Ohtake, S., Osaka, K., Umemoto, S., Nakaigawa, N., Uemura, H., Kishida, T., & Yao, M. (2020). Ο χαμηλότερος όγκος του λαγονοψοίτη μυ συσχετίστηκε με ένα υψηλότερο ποσοστό υποτροπής σε άνδρες με διανυγοκυτταρικό καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων.

Σκοπός: Η σαρκοπενία ορίζεται ως ένας χαμηλός όγκος σκελετικών μυών. Πρόσφατες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η σαρκοπενία συνδέεται με κακή πρόγνωση σε διάφορους καρκίνους. Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ του όγκου του λαγονοψοίτη μυ και της επιβίωσης χωρίς επανεμφάνιση σε ασθενείς με τοπικό καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων (ccRCC).

Υλικά και μέθοδοι: Συνολικά, 316 αρσενικοί ασθενείς με τοπικό ccRCC που υποβλήθηκαν σε ριζική νεφρεκτομή στο Yokohama City University Hospital (Yokohama, Ιαπωνία) και στο Κέντρο Καρκίνου Kanagawa (Yokohama, JAPAN) μεταξύ 2002 και 2018 συμμετείχαν στη μελέτη αυτή. Ο δείκτης psoas muscle (PMI) υπολογίστηκε κανονικοποιώντας την περιοχή των μυών psoas στην αντίθετη πλευρά του όγκου σε αξονική CT, η οποία υπολογίστηκε στο επίπεδο L4 (mm^2) διαιρούμενο με το τετράγωνο του ύψους σώματος (m^2). Διαχωρίσαμε τους ασθενείς σε δύο ομάδες βάσει του μέσου PMI ($409,64\text{mm}^2/\text{m}^2$).

Αποτελέσματα: Η χαμηλότερη ομάδα PMI έδειξε φτωχή επιβίωση χωρίς επανεμφάνιση (RFS) από την υψηλότερη ομάδα PMI ($p = 0,030$). Αναφορικά με το 5ετές RFS, ένας χαμηλότερος PMI ήταν ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της υποτροπής ($p = 0,022$, αναλογία κινδύνου (HR): 2,306) και μια πολυμεταβλητή ανάλυση αποκάλυψε ότι ένα χαμηλότερο PMI (<διάμεσος, $p = 0,035$, HR: 2.167) το μέγεθος του όγκου > 4 cm ($p = 0,044$, HR: 2,341) και το παθολογικό στάδιο > 2 ($p < 0,001$, HR: 3,660) ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για κακή RFS.

Συμπεράσματα: Η παρουσία σαρκοπενίας (χαμηλότερη PMI) βρέθηκε ότι συσχετίζεται με κακή RFS σε αρσενικούς ασθενείς με ccRCC. Το PMI μπορεί να χρησιμεύσει ως μέτρο ασθενείας και μπορεί να είναι χρήσιμο για τη διαστρωμάτωση του προγνωστικού κινδύνου στο ccRCC

19. Palumbo, C., Mistretta, F. A., Knipper, S., Pecoraro, A., Tian, Z., Shariat, S. F., Saad, F., Simeone, C., Briganti, A., Antonelli, A., & Karakiewicz, P. I. (2020). Conditional Survival of Patients With Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: How Cancer-Specific Mortality Changes After Nephrectomy.

Purpose: Conditional survival (CS) may reveal important differences in cancer-specific mortality (CSM) among patients with nonmetastatic renal cell carcinoma (nmRCC). This study assessed CS according to T and N stages in patients treated surgically for nmRCC.

Materials and Methods: Within the SEER database (2001-2015), all patients with nmRCC treated with either partial or radical nephrectomy were identified. CSM-free estimates according to T and N stage and substage groupings (pT1aN0-pT4N0 and pTanyN1) and multivariable Cox regression models with adjustment for Fuhrman grade and histologic subtype were assessed.

Results: According to T and N stage and substage groupings, the following patients were included in the study: 35,966 (46.2%) with pT1aN0 disease; 18,858 (24.2%) with pT1bN0; 5,977 (7.7%) with pT2aN0; 2,511 (3.2%) with pT2bN0; 11,839 (15.2%) with pT3aN0; 1,037 (1.3%) with pT3b-cN0; 402 (0.5%) with pT4N0; and 1,302 (1.7%) with pTanyN1. Conditional CSM-free survival estimates were 98.2% at 1 year versus 98.0% at 10 years of event-free follow-up for patients with pT1aN0 disease, relative to baseline. Conversely, pT4N0/pTanyN1 conditional CSM-free survival estimates were 55.8% at 1 year versus 77.9% at 8 years of event-free follow-up. Attrition due to mortality was highest in patients with pT4N0/pTanyN1 disease. In multivariable Cox regression analyses, T stage, tumor grade, and histologic subtype represented independent predictors, but no interactions were identified.

Conclusions: Tumor stage and its substages represent extremely important determinants of prognosis after lengthy event-free follow-up. The recorded observations have critical importance for physicians regarding patient follow-up and counseling.

19. Palumbo, C., Mistretta, F. A., Knipper, S., Pecoraro, A., Tian, Z., Shariat, S. F., Saad, F., Simeone, C., Briganti, A., Antonelli, A., & Karakiewicz, P. I. (2020). Επιβίωση ασθενών με μη μεταστατικό καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων: Πώς μεταβλήθηκε η θνησιμότητα λόγω καρκίνου μετά από νεφρεκτομή.

Σκοπός: Η υπό όρους επιβίωση (CS) μπορεί να αποκαλύψει σημαντικές διαφορές στην θνησιμότητα του καρκίνου (CSM) μεταξύ ασθενών με μη μεταστατικό νεφρικό κυτταρικό καρκίνωμα (nmRCC). Αυτή η μελέτη αξιολόγησε την υπό όρους επιβίωση CS σύμφωνα με τα στάδια T και N σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση για nmRCC.

Υλικά και Μέθοδοι: Στη βάση δεδομένων SEER (2001-2015) εντοπίστηκαν όλοι οι ασθενείς με nmRCC που έλαβαν είτε μερική είτε ριζική νεφρεκτομή. Εκτιμήθηκαν εκτιμήσεις χωρίς CSM σύμφωνα με τις κατηγορίες T και N βαθμίδων και

υποστρωμάτων (pT1aN0-pT4N0 και pTanyN1) και πολυπαραγοντικά μοντέλα παλινδρόμησης Cox με προσαρμογή για βαθμούς Fuhrman και ιστολογικό υποτύπο.

Αποτελέσματα: Σύμφωνα με τις ομάδες T και N σταδίου και υποομάδων, οι ακόλουθοι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη: 35.966 (46,2%) με ασθένεια pT1aN0, 18,858 (24,2%) με pT1bN0. 5,977 (7,7%) με pT2aN0. 2,511 (3,2%) με pT2bN0. 11,839 (15,2%) με pT3aN0. 1,037 (1,3%) με pT3b-cN0. 402 (0,5%) με pT4N0. και 1,302 (1,7%) με pTanyN1. Οι υπό όρους εκτιμήσεις επιβίωσης χωρίς CSM ήταν 98,2% σε 1 έτος έναντι 98,0% σε 10 χρόνια παρακολούθησης χωρίς περιστατικό για ασθενείς με νόσο pT1aN0, σε σχέση με την αρχική τιμή. Αντιστρόφως, οι εκτιμήσεις επιβίωσης χωρίς εξαρτώμενο από CSM χωρίς χορήγηση CSM ήταν 55,8% σε 1 χρόνο έναντι 77,9% σε 8 χρόνια παρακολούθησης χωρίς συμβάντα. Η φθορά λόγω θνησιμότητας ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ασθένεια pT4N0 / pTanyN1. Σε αναλύσεις παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών Cox, το στάδιο T, ο βαθμός όγκου και ο ιστολογικός υποτύπος αντιπροσώπευαν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες, αλλά δεν εντοπίστηκαν αλληλεπιδράσεις.

Συμπεράσματα: Το στάδιο του όγκου και τα υποστατικά του αντιπροσωπεύουν εξαιρετικά σημαντικούς καθοριστικούς παράγοντες της πρόγνωσης μετά από μακροχρόνια παρακολούθηση χωρίς συμβάντα. Οι καταγεγραμμένες παρατηρήσεις έχουν ζωτική σημασία για τους γιατρούς όσον αφορά την παρακολούθηση και την παροχή συμβουλών από τους ασθενείς.

20. Powles, T., Plimack, E. R., Soulières, D., Waddell, T., Stus, V., Gafanov, R., Nosov, D., Pouliot, F., Melichar, B., Vynnychenko, I., Azevedo, S. J., Borchhiellini, D., McDermott, R. S., Bedke, J., Tamada, S., Yin, L., Chen, M., Molife, L. R., Atkins, M. B., & Rini, B. I. (2020). Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial.

Background: The first interim analysis of the KEYNOTE-426 study showed superior efficacy of pembrolizumab plus axitinib over sunitinib monotherapy in treatment-naïve, advanced renal cell carcinoma. The exploratory analysis with extended follow-up reported here aims to assess long-term efficacy and safety of pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy in patients with advanced renal cell carcinoma.

Materials and Methods: In the ongoing, randomised, open-label, phase 3 KEYNOTE-426 study, adults (≥ 18 years old) with treatment-naïve, advanced renal cell carcinoma with clear cell histology were enrolled in 129 sites (hospitals and cancer centres) across 16 countries. Patients were randomly assigned (1:1) to receive 200 mg pembrolizumab intravenously every 3 weeks for up to 35 cycles plus 5 mg axitinib orally twice daily or 50 mg sunitinib monotherapy orally once daily for 4 weeks per 6-week cycle. Randomisation was done using an interactive voice response system or integrated web response system, and was stratified by International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium risk status and geographical region. Primary endpoints were overall survival and progression-free survival in the intention-to-treat population. Since the primary endpoints were met at the first interim analysis, updated data are reported with nominal p values.

Results: Between Oct 24, 2016, and Jan 24, 2018, 861 patients were randomly assigned to receive pembrolizumab plus axitinib (n=432) or sunitinib monotherapy (n=429). With a median follow-up of 30.6 months (IQR 27.2-34.2), continued clinical benefit was observed with pembrolizumab plus axitinib over sunitinib in terms of overall survival (median not reached with pembrolizumab and axitinib vs 35.7 months [95% CI 33.3-not reached] with sunitinib); hazard ratio [HR] 0.68 [95% CI 0.55-0.85], $p=0.0003$) and progression-free survival (median 15.4 months [12.7-18.9] vs 11.1 months [9.1-12.5]; 0.71 [0.60-0.84], $p<0.0001$). The most frequent ($\geq 10\%$ patients in either group) treatment-related grade 3 or worse adverse events were hypertension (95 [22%] of 429 patients in the pembrolizumab plus axitinib group vs 84 [20%] of 425 patients in the sunitinib group), alanine aminotransferase increase (54 [13%] vs 11 [3%]), and diarrhoea (46 [11%] vs 23 [5%]). No new treatment-related deaths were reported since the first interim analysis.

Conclusions: With extended study follow-up, results from KEYNOTE-426 show that pembrolizumab plus axitinib continues to have superior clinical outcomes over sunitinib. These results continue to support the first-line treatment with pembrolizumab plus axitinib as the standard of care of advanced renal cell carcinoma.

20. Powles, T., Plimack, ER, Soulières, D., Waddell, T., Stus, V., Gafanov, R., Nosov, D., Pouliot, F., Melichar, B., Vynnychenko, I., Azevedo, SJ, Borchellini, D., McDermott, RS, Bedke, J., Tamada, S., Yin, L., Chen, M., Molife, LR, Atkins, MB, & Rini, BI (2020). Pembrolizumab plus axitinib έναντι sunitinib

μονοθεραπείας ως θεραπεία πρώτης γραμμής για προχωρημένο καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων (KEYNOTE-426): εκτεταμένη παρακολούθηση από μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, δοκιμή φάσης 3.

Ιστορικό: Η πρώτη ενδιάμεση ανάλυση της μελέτης KEYNOTE-426 έδειξε ανώτερη αποτελεσματικότητα του pembrolizumab plus axitinib έναντι της μονοθεραπείας με sunitinib σε προηγούμενο καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων που δεν είχε προηγουμένως θεραπευθεί. Η διερευνητική ανάλυση με εκτεταμένη παρακολούθηση που αναφέρεται εδώ στοχεύει στην αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του pembrolizumab plus axitinib έναντι της μονοθεραπείας με sunitinib σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων.

Υλικά και Μέθοδοι: Στη συνεχιζόμενη, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, φάση 3 μελέτη KEYNOTE-426, ενήλικες (≥ 18 ετών) με προηγούμενο καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων χωρίς θεραπεία, εγγράφηκαν σε 129 τοποθεσίες (νοσοκομεία και κέντρα καρκίνου) σε 16 χώρες. Στους ασθενείς δόθηκε τυχαία (1: 1) να λαμβάνουν 200 mg pembrolizumab ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες για έως 35 κύκλους συν 5 mg axitinib από του στόματος δύο φορές ημερησίως ή 50 mg sunitinib μονοθεραπεία μία φορά την ημέρα για 4 εβδομάδες ανά κύκλο 6 εβδομάδων. Η τυχαιοποίηση έγινε χρησιμοποιώντας ένα διαδραστικό σύστημα φωνητικής απόκρισης ή ένα ολοκληρωμένο σύστημα απόκρισης ιστού και στρωματοποιήθηκε από την κατάσταση κινδύνου και τη γεωγραφική περιοχή του International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. Τα πρωταρχικά τελικά σημεία ήταν η συνολική επιβίωση και η επιβίωση χωρίς πρόοδο στον πληθυσμό πρόθεσης για θεραπεία. Δεδομένου ότι τα πρωτεύοντα τελικά σημεία πληρούνται κατά την πρώτη ενδιάμεση ανάλυση, τα ενημερωμένα δεδομένα αναφέρονται με ονομαστικές τιμές p.

Αποτελέσματα: Μεταξύ 24 Οκτωβρίου 2016 και 24 Ιανουαρίου 2018, 861 ασθενείς ανατέθηκαν τυχαία να λάβουν pembrolizumab plus axitinib ($n = 432$) ή μονοθεραπεία sunitinib ($n = 429$). Με διάμεση παρακολούθηση $30 \cdot 6$ μηνών (IQR $27 \cdot 2$ - $34 \cdot 2$), παρατηρήθηκε συνεχές κλινικό όφελος με το pembrolizumab plus axitinib έναντι του sunitinib όσον αφορά τη συνολική επιβίωση (διάμεσος δεν επιτεύχθηκε με pembrolizumab και axitinib έναντι 35,7) μήνες [95% CI $33 \cdot 3$ -δεν επιτεύχθηκε] με sunitinib); λόγος κινδύνου [HR] $0 \cdot 68$ [95% CI $0 \cdot 55$ - $0 \cdot 85$], $p = 0 \cdot 0003$) και επιβίωση χωρίς εξέλιξη (διάμεσος $15 \cdot 4$ μήνες [$12 \cdot 7$ - $18 \cdot 9$] έναντι $11 \cdot 1$ μήνες [$9 \cdot 1$ - $12 \cdot 5$]; $0 \cdot 71$ [$0 \cdot 60$ - $0 \cdot 84$], $p < 0 \cdot 0001$). Οι πιο συχνές ($\geq 10\%$ ασθενείς και στις δύο ομάδες) σχετιζόμενες με τη θεραπεία 3ου βαθμού ή χειρότερες ανεπιθύμητες

ενέργειες ήταν υπέρταση (95 [22%] από 429 ασθενείς στην ομάδα pembrolizumab plus axitinib έναντι 84 [20%] από 425 ασθενείς με sunitinib ομάδα), αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (54 [13%] έναντι 11 [3%]) και διάρροια (46 [11%] έναντι 23 [5%]). Δεν αναφέρθηκαν νέοι θάνατοι που σχετίζονται με τη θεραπεία μετά την πρώτη ενδιάμεση ανάλυση.

Συμπεράσματα: Με εκτεταμένη παρακολούθηση της μελέτης, τα αποτελέσματα από το KEYNOTE-426 δείχνουν ότι το pembrolizumab plus axitinib συνεχίζει να έχει ανώτερα κλινικά αποτελέσματα έναντι του sunitinib. Αυτά τα αποτελέσματα συνεχίζουν να υποστηρίζουν τη θεραπεία πρώτης γραμμής με το pembrolizumab plus axitinib ως πρότυπο φροντίδας του προχωρημένου καρκινώματος των νεφρικών κυττάρων.

21. Rini, B. I., Pal, S. K., Escudier, B. J., Atkins, M. B., Hutson, T. E., Porta, C., Verzoni, E., Needle, M. N., & McDermott, D. F. (2020). Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): a phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study.

Background: Treatment for renal cell carcinoma has been revolutionised by inhibitors of VEGF receptor. Previous studies have suggested that treatment with a VEGF receptor (VEGFR) tyrosine kinase inhibitor might be effective in patients who had previous checkpoint inhibitor therapy. Therefore, TIVO-3 was designed to compare the efficacy and safety of tivozanib (a potent and selective VEGFR inhibitor) with those of sorafenib as third-line or fourth-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma.

Materials and Methods: In this open-label, randomised, controlled trial done at 120 academic hospitals in 12 countries, we enrolled eligible patients older than 18 years with histologically or cytologically confirmed metastatic renal cell carcinoma and at least two previous systemic treatments (including at least one previous treatment with a VEGFR inhibitor), measurable disease according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1, and an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 or 1. Patients were excluded if they had received previous treatment with tivozanib or sorafenib. Patients were stratified by International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium risk category and type of previous therapy and randomised (1:1) with a complete permuted block design (block size of four) to either tivozanib 1·5 mg orally once daily in 4-week cycles or sorafenib 400 mg orally twice

daily continuously. Investigators and patients were not masked to treatment. The primary endpoint was progression-free survival by independent review in the intention-to-treat population. Safety analyses were done in all patients who received at least one dose of study treatment.

Results: Between May 24, 2016, and Aug 14, 2017, 350 patients were randomly assigned to receive tivozanib (175 patients) or sorafenib (175 patients). Median follow-up was 19·0 months (IQR 15·0-23·4). Median progression-free survival was significantly longer with tivozanib (5·6 months, 95% CI 5·29-7·33) than with sorafenib (3·9 months, 3·71-5·55; hazard ratio 0·73, 95% CI 0·56-0·94; $p=0·016$). The most common grade 3 or 4 treatment-related adverse event was hypertension (35 [20%] of 173 patients treated with tivozanib and 23 [14%] of 170 patients treated with sorafenib). Serious treatment-related adverse events occurred in 19 (11%) patients with tivozanib and in 17 (10%) patients with sorafenib. No treatment-related deaths were reported.

Conclusions: Our study showed that tivozanib as third-line or fourth-line therapy improved progression-free survival and was better tolerated compared with sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma.

21. Rini, B. I., Pal, S. K., Escudier, B. J., Atkins, M. B., Hutson, T. E., Porta, C., Verzoni, E., Needle, M.N., & McDermott, D. F. (2020). Tivozanib έναντι sorafenib σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων (TIVO-3): φάση 3, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοιχτή μελέτη.

Ιστορικό: Η θεραπεία για το καρκίνωμα των νεφρικών κυττάρων έχει φέρει επανάσταση με τους αναστολείς του υποδοχέα VEGF. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία με έναν αναστολέα VEGF υποδοχέα (VEGFR) τυροσίνης κινάσης μπορεί να είναι αποτελεσματική σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως θεραπεία αναστολέα σημείου ελέγχου. Ως εκ τούτου, το TIVO-3 σχεδιάστηκε για να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του tivozanib (ισχυρός και εκλεκτικός αναστολέας VEGFR) με αυτούς του sorafenib ως θεραπεία τρίτης γραμμής ή τέταρτης γραμμής σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων.

Υλικά και Μέθοδοι: Σε αυτήν την ανοιχτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή που πραγματοποιήθηκε σε 120 ακαδημαϊκά νοσοκομεία σε 12 χώρες, καταχωρίσαμε επιλέξιμους ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών με ιστολογικά ή κυτταρολογικά επιβεβαιωμένο μεταστατικό καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων και τουλάχιστον δύο προηγούμενες συστηματικές θεραπείες (συμπεριλαμβανομένων τουλάχιστον μιας

προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα VEGFR), μετρήσιμη ασθένεια σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης Απόκρισης σε Solid Tumors έκδοση 1.1 και κατάσταση απόδοσης Ανατολικής Συνεργατικής Ογκολογίας 0 ή 1. Οι ασθενείς αποκλείστηκαν εάν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με tivozanib ή sorafenib. Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν με την κατηγορία κινδύνου της κοινοπραξίας του Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium και τον τύπο της προηγούμενης θεραπείας και τυχαιοποιήθηκαν (1: 1) με πλήρη μετασχηματισμένο σχεδιασμό μπλοκ (μέγεθος μπλοκ τεσσάρων) είτε στο tivozanib 1 · 5 mg από το στόμα μία φορά την ημέρα σε 4-κύκλους εβδομάδας ή sorafenib 400 mg από το στόμα δύο φορές την ημέρα συνεχώς. Οι ερευνητές και οι ασθενείς δεν αποκάλυψαν θεραπεία. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς πρόοδο με ανεξάρτητη ανασκόπηση στον πληθυσμό πρόθεσης για θεραπεία. Έγιναν αναλύσεις ασφάλειας σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση θεραπείας μελέτης.

Αποτελέσματα: Μεταξύ 24 Μαΐου 2016 και 14 Αυγούστου 2017, 350 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν tivozanib (175 ασθενείς) ή sorafenib (175 ασθενείς). Η μέση παρακολούθηση ήταν 19 · 0 μήνες (IQR 15 · 0-23 · 4). Η μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη ήταν σημαντικά μεγαλύτερη με το tivozanib (5 · 6 μήνες, 95% CI 5 · 29-7 · 33) από ό, τι με το sorafenib (3 · 9 μήνες, 3 · 71-5 · 55 · λόγος κινδύνου 0 · 73, 95% CI 0 · 56-0 · 94 · p = 0 · 016). Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με τη θεραπεία βαθμού 3 ή 4 ήταν η υπέρταση (35 [20%] από 173 ασθενείς που έλαβαν tivozanib και 23 [14%] από 170 ασθενείς που έλαβαν sorafenib). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία εμφανίστηκαν σε 19 (11%) ασθενείς με tivozanib και σε 17 (10%) ασθενείς με sorafenib. Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι που σχετίζονται με τη θεραπεία.

Συμπεράσματα: Η μελέτη μας έδειξε ότι το tivozanib ως θεραπεία τρίτης ή τέταρτης γραμμής βελτίωσε την επιβίωση χωρίς εξέλιξη και ήταν καλύτερα ανεκτή σε σύγκριση με το sorafenib σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα των νεφρικών κυττάρων.

22. Sobottka, B., Lorch, A., Silina, K., van den Broek, M., & Moch, H. (2021). Renal cell carcinoma pathology in 2021: 'new need for renal cancer immune profiling'.

Purpose: The aim of this review is to outline characteristics of the renal cell carcinoma (RCC) tumor immune microenvironment (TIME), the potential impact of tumor

intrinsic alterations on the TIME and the value of metastatic tissue assessment in this context.

Results: According to the latest European Association of Urology, European Society for Medical Oncology and National Comprehensive Cancer Network guidelines immune checkpoint inhibition represents a new core treatment strategy in advanced clear cell RCC (ccRCC). Despite its success, the prognosis of many RCC patients remains unsatisfactory most likely because of resistance mechanisms within the TIME. Moreover, most studies assess the primary tumor even though the advanced metastatic disease is targeted. Overall, metastatic RCC has hardly been investigated. First insights into the complexity of the genomic and immune landscape in RCC were recently provided. The functional impact of tumor intrinsic alterations on the TIME has just been described potentially contributing to therapy response in RCC.

Conclusions: The complexity of the RCC TIME and its potential interdependence with tumor intrinsic alterations has only just been recognized. A deeper understanding of the TIME may reveal predictive and prognostic biomarkers long-awaited in RCC, improve RCC patient stratification and could possibly be most instructive if assessed in metastatic tissue.

22. Sobottka, B., Lorch, A., Silina, K., van den Broek, M., & Moch, H. (2021). Παθολογία καρκινώματος νεφρικών κυττάρων το 2021: «νέα ανάγκη για το ανοσοποιητικό προφίλ καρκίνου των νεφρών».

Σκοπός: Ο σκοπός αυτής της επισκόπησης είναι να περιγράψει τα χαρακτηριστικά του καρκινώματος των νεφρικών κυττάρων (RCC) του ανοσοποιητικού μικροπεριβάλλοντος του όγκου (TIME), τον πιθανό αντίκτυπο των ενδογενών μεταβολών του όγκου στο TIME και την αξία της αξιολόγησης του μεταστατικού ιστού σε αυτό το πλαίσιο.

Αποτελέσματα: Σύμφωνα με την τελευταία Ευρωπαϊκή Ένωση Ουρολογίας, οι κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ιατρικής Ογκολογίας και του Εθνικού Περιεκτικού Δικτύου Καρκίνου αναστολής σημείου ελέγχου του ανοσοποιητικού σημείου αντιπροσωπεύουν μια νέα βασική στρατηγική θεραπείας σε προηγμένα σαφή RCC κύτταρα (ccRCC). Παρά την επιτυχία της, η πρόγνωση πολλών ασθενών με RCC παραμένει μη ικανοποιητική πιθανότατα λόγω των μηχανισμών αντίστασης εντός του TIME. Επιπλέον, οι περισσότερες μελέτες αξιολογούν τον πρωτογενή όγκο, παρόλο που στοχεύεται η προχωρημένη μεταστατική νόσος.

Συνολικά, το μεταστατικό RCC δεν έχει διερευνηθεί. Πρόσφατα δόθηκαν οι πρώτες πληροφορίες για την πολυπλοκότητα του γονιδιωματικού και του ανοσοποιητικού τοπίου στο RCC. Η λειτουργική επίδραση των ενδογενών μεταβολών του όγκου στο TIME μόλις περιγράφηκε πιθανώς συμβάλλοντας στην απόκριση της θεραπείας στο RCC.

Συμπεράσματα: Η πολυπλοκότητα του RCC TIME και η πιθανή αλληλεξάρτησή του με ενδογενείς μεταβολές όγκου μόλις αναγνωρίστηκε. Μια βαθύτερη κατανόηση του TIME μπορεί να αποκαλύψει προγνωστικά και προγνωστικά βιοδείκτες που αναμένονται εδώ και πολύ καιρό στο RCC, να βελτιώσει τη διαστρωμάτωση των ασθενών με RCC και θα μπορούσε ενδεχομένως να είναι πιο διδακτική εάν αξιολογηθεί σε μεταστατικό ιστό.

23. Tachibana, H., Kondo, T., Ishihara, H., Fukuda, H., Yoshida, K., Takagi, T., Izuka, J., Kobayashi, H., & Tanabe, K. (2021). Modest efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with papillary renal cell carcinoma.

Purpose: Combined immunotherapy of nivolumab plus ipilimumab for intermediate- and poor-risk metastatic clear cell renal cell carcinoma showed prolonged progression-free survival and high objective response rate in a randomized phase III clinical trial. However, the efficacy of this treatment for papillary renal cell carcinoma remains unclear. In the present study, we analysed the efficacy of nivolumab plus ipilimumab therapy for papillary renal cell carcinoma compared with that for clear cell renal cell carcinoma.

Materials and methods: This is a retrospective study of 30 patients with metastatic renal cell carcinoma who received nivolumab and ipilimumab as first-line therapy between December 2015 and May 2020. The objective response rate, progression-free survival and toxicity were compared between the two groups (clear cell renal cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma).

Results: Out of 30 patients, 7 and 23 were diagnosed with papillary renal cell carcinoma and clear cell renal cell carcinoma, respectively. With a median follow-up of 7.2 months, the median progression-free survival was significantly shorter in papillary renal cell carcinoma than in clear cell renal cell carcinoma (2.4 vs. 28.1 months, $P = 0.014$). Of the seven patients with papillary renal cell carcinoma, one had partial response, one had stable disease and five had progressive disease, resulting in an objective response rate of 14.2%, which was lower compared to that of clear cell

renal cell carcinoma (14.2 vs. 52.1%, $P = 0.06$). Discontinuation due to toxicity was not observed with papillary renal cell carcinoma, meanwhile 60.8% of patient with clear cell renal cell carcinoma discontinued treatment due to toxicity.

Conclusions: Nivolumab plus ipilimumab had modest efficacy for papillary renal cell carcinoma compared with that for clear cell renal cell carcinoma. Nivolumab plus ipilimumab remains an option for a limited number of patients with intermediate- or poor-risk papillary renal cell carcinoma.

23. Tachibana, H., Kondo, T., Ishihara, H., Fukuda, H., Yoshida, K., Takagi, T., Izuka, J., Kobayashi, H., & Tanabe, K. (2021). Μέτρια αποτελεσματικότητα του nivolumab plus ipilimumab σε ασθενείς με καρκίνο των νεφρικών κυττάρων των θηλών.

Σκοπός: Η συνδυασμένη ανοσοθεραπεία του nivolumab plus ipilimumab για ενδιάμεσο και φτωχό κίνδυνο μεταστατικού καθαρού καρκινώματος νεφρικών κυττάρων έδειξε παρατεταμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη και υψηλό ποσοστό αντικειμενικής απόκρισης σε μια τυχαιοποιημένη φάση III κλινική δοκιμή. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα αυτής της θεραπείας για το καρκίνωμα των νεφρικών κυττάρων των θηλών παραμένει ασαφής. Στην παρούσα μελέτη, αναλύσαμε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με nivolumab plus ipilimumab για καρκινώματα θηλαστικών νεφρικών κυττάρων σε σύγκριση με εκείνη για καθαρό καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων.

Υλικά και μέθοδοι: Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη 30 ασθενών με μεταστατικό καρκίνωμα των νεφρικών κυττάρων που έλαβαν nivolumab και ipilimumab ως θεραπεία πρώτης γραμμής μεταξύ Δεκεμβρίου 2015 και Μαΐου 2020. Το αντικειμενικό ποσοστό απόκρισης, η επιβίωση χωρίς εξέλιξη και η τοξικότητα συγκρίθηκαν μεταξύ των δύο ομάδες (διαυγές καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων και καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων θηλών).

Αποτελέσματα: Από τους 30 ασθενείς, 7 και 23 διαγνώστηκαν με θηλώδες νεφρικό καρκίνωμα των κυττάρων και διαυγή νεφρικά καρκινώματα, αντίστοιχα. Με διάμεση παρακολούθηση 7,2 μηνών, η μέση επιβίωση χωρίς πρόοδο ήταν σημαντικά βραχύτερη στο καρκίνωμα των νεφρικών κυττάρων των θηλών από ότι στο καρκίνωμα νεφρών κυττάρων διαφανούς κυττάρου (2,4 έναντι 28,1 μηνών, $P = 0,014$). Από τους επτά ασθενείς με θηλώδες νεφρικό καρκίνωμα των κυττάρων, ένας είχε μερική απόκριση, ένας είχε σταθερή ασθένεια και πέντε είχε προοδευτική νόσο, με αποτέλεσμα ένα

ποσοστό αντικειμενικής απόκρισης 14,2%, το οποίο ήταν χαμηλότερο σε σύγκριση με αυτό του διαφανούς καρκινώματος των νεφρικών κυττάρων (14,2 έναντι 52,1%, $P = 0,06$). Δεν παρατηρήθηκε διακοπή λόγω τοξικότητας με καρκινώματα των νεφρικών κυττάρων των θηλών, ενώ το 60,8% του ασθενούς με διαυγές καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων διέκοψε τη θεραπεία λόγω τοξικότητας.

Συμπεράσματα: Το Nivolumab plus ipilimumab είχε μέτρια αποτελεσματικότητα για το καρκίνωμα των νεφρικών κυττάρων των θηλών σε σύγκριση με αυτό για το καθαρό καρκίνωμα των νεφρικών κυττάρων. Το Nivolumab plus ipilimumab παραμένει μια επιλογή για περιορισμένο αριθμό ασθενών με ενδιάμεσο ή φτωχό κίνδυνο καρκινώματος των νεφρικών κυττάρων των θηλών.

24. Taylor, M. H., Lee, C. H., Makker, V., Rasco, D., Dutcus, C. E., Wu, J., Stepan, D. E., Shumaker, R. C., & Motzer, R. J. (2020). Phase IB/II Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma, Endometrial Cancer, and Other Selected Advanced Solid Tumors.

Purpose: Modulation of vascular endothelial growth factor-mediated immune suppression via angiogenesis inhibition may augment the activity of immune checkpoint inhibitors. We report results from the dose-finding and initial phase II expansion of a phase Ib/II study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with selected advanced solid tumors.

Materials and Methods: Eligible patients had metastatic renal cell carcinoma (RCC), endometrial cancer, squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN), melanoma, non-small-cell lung cancer (NSCLC), or urothelial cancer. The primary objective of phase Ib was to determine the maximum tolerated dose (MTD) for lenvatinib plus pembrolizumab (200 mg intravenously every 3 weeks). In the preplanned phase II cohort expansion, the primary objective was objective response rate at week 24 ($ORR_{week\ 24}$) at the recommended phase II dose.

Results: Overall, 137 patients were enrolled during phase Ib ($n = 13$) and the initial phase II expansion ($n = 124$). Two dose-limiting toxicities (DLTs; grade 3 arthralgia and grade 3 fatigue) were reported in the initial dose level (lenvatinib 24 mg/d plus pembrolizumab). No DLTs were observed in the subsequent dose-de-escalation cohort, establishing the MTD and recommended phase II dose at lenvatinib 20 mg/d plus pembrolizumab. $ORR_{week\ 24}$ was as follows: RCC, 63% (19/30; 95% CI, 43.9% to 80.1%); endometrial cancer, 52% (12/23; 95% CI, 30.6% to 73.2%); melanoma, 48%

(10/21; 95% CI, 25.7% to 70.2%); SCCHN, 36% (8/22; 95% CI, 17.2% to 59.3%); NSCLC, 33% (7/21; 95% CI, 14.6% to 57.0%); and urothelial cancer 25% (5/20; 95% CI, 8.7% to 49.1%). The most common treatment-related adverse events were fatigue (58%), diarrhea (52%), hypertension (47%), and hypothyroidism (42%).

Conclusions: Lenvatinib plus pembrolizumab demonstrated a manageable safety profile and promising antitumor activity in patients with selected solid tumor types.

24. Taylor, M. H., Lee, C. H., Makker, V., Rasco, D., Dutcus, C. E., Wu, J., Stepan, D. E., Shumaker, R. C., & Motzer, R. J. (2020). Δοκιμή φάσης IB / II του Lenvatinib Plus Pembrolizumab σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων, καρκίνο του ενδομητρίου και άλλους επιλεγμένους προχωρημένους συμπαγείς όγκους.

Σκοπός: Η ρύθμιση της ανοσοκαταστολής που προκαλείται από τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα μέσω αναστολής αγγειογένεσης μπορεί να αυξήσει τη δραστηριότητα των αναστολέων του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου. Αναφέρουμε τα αποτελέσματα από την εύρεση της δόσης και την αρχική επέκταση φάσης II μιας μελέτης φάσης Ib / II του lenvatinib plus pembrolizumab σε ασθενείς με επιλεγμένους προχωρημένους συμπαγείς όγκους.

Υλικά και Μέθοδοι: Οι επιλέξιμοι ασθενείς είχαν μεταστατικό καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων (RCC), καρκίνο του ενδομητρίου, καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων της κεφαλής και του λαιμού (SCCHN), μελάνωμα, καρκίνο του πνεύμονα χωρίς μικρά κύτταρα (NSCLC) ή καρκίνο του ουροθηλίου. Ο πρωταρχικός στόχος της φάσης Ib ήταν ο προσδιορισμός της μέγιστης ανεκτής δόσης (MTD) για το lenvatinib συν pembrolizumab (200 mg ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες). Στην προ-προγραμματισμένη επέκταση κοόρτης φάσης II, ο πρωταρχικός στόχος ήταν το ποσοστό αντικειμενικής απόκρισης την 24η εβδομάδα (ORRweek 24) στη συνιστώμενη δόση φάσης II.

Αποτελέσματα: Συνολικά, συμμετείχαν 137 ασθενείς κατά τη φάση Ib (n = 13) και την αρχική επέκταση φάσης II (n = 124). Δύο τοξικότητες περιορισμού της δόσης (DLTs, αρθραλγία βαθμού 3 και κόπωση βαθμού 3) αναφέρθηκαν στο επίπεδο της αρχικής δόσης (lenvatinib 24 mg / d συν pembrolizumab). Δεν παρατηρήθηκαν DLT στη μετέπειτα κοόρτη δόσης-αποκλιμάκωσης, καθιερώνοντας τη MTü και συνιστώμενη δόση φάσης II σε λενβατινίμπη 20 mg / d συν pembrolizumab. Το ORRweek24 είχε ως εξής: RCC, 63% (19/30, 95% CI, 43,9% έως 80,1%). καρκίνος

του ενδομητρίου, 52% (12/23, 95% CI, 30,6% έως 73,2%); μελάνωμα, 48% (10/21, 95% CI, 25,7% έως 70,2%); SCCHN, 36% (8/22, 95% CI, 17,2% έως 59,3%); NSCLC, 33% (7/21, 95% CI, 14,6% έως 57,0%); και καρκίνο του ουροθηλίου 25% (5/20, 95% CI, 8,7% έως 49,1%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία ήταν κόπωση (58%), διάρροια (52%), υπέρταση (47%) και υποθυρεοειδισμός (42%).

Συμπεράσματα: Το Lenvatinib plus pembrolizumab παρουσίασε ένα εύχρηστο προφίλ ασφάλειας και υποσχόμενη αντικαρκινική δραστηριότητα σε ασθενείς με επιλεγμένους τύπους στερεών όγκων.

25. Tsimafeiyu, I., Tishova, Y., Zukov, R., Borisov, P., Bondarenko, A., & Zakurdaeva, K. (2021). Testosterone for Managing Treatment-related Fatigue in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Phase 2 Randomized Study FARETES.

Background: Fatigue is one of the most common adverse events of systemic therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC). The aim of multicenter randomized phase 2 study was to determine the efficacy and safety of testosterone in patients with fatigue developed during targeted therapy.

Materials and Methods: Male patients with metastatic clear-cell RCC, normal prostate-specific antigen level, low testosterone level, and no evidence of hypothyroidism receiving first-line sunitinib or pazopanib with fatigue were randomly assigned (1:1) to either testosterone undecanoate (1000 mg) and targeted therapy or targeted therapy alone. The primary endpoint was the mean change of fatigue from baseline to 28 days according to the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue scale. Secondary endpoints were safety, Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index 19, testosterone serum concentrations, red blood cell count, and hemoglobin level.

Results: Sixty patients were assigned to receive testosterone and targeted therapy (N=30) or targeted therapy alone (N=30). As of the data cutoff on December 30, 2019, median follow-up was 18.2 months. The study achieved its primary endpoint based on the significant differences at day 28 favoring testosterone over targeted therapy alone regarding the decreased level of fatigue (difference between groups, 22.5 points; 95% confidence interval, 18.4-26.6; P=0.012). Significant changes in scores demonstrating the enhanced quality of life with testosterone compared with targeted therapy were also

observed for Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index 19 disease-related symptoms ($P=0.01$). There were nonsignificant differences in red blood cell count and hemoglobin level between the 2 groups (all $P>0.05$).

Conclusions: Male patients with metastatic RCC and hypogonadism receiving testosterone had less fatigue and better symptom control during targeted therapy.

25. Tsimafeyeu, I., Tishova, Y., Zukov, R., Borisov, P., Bondarenko, A., & Zakurdaeva, K. (2021). Η τεστοστερόνη για τη διαχείριση της κόπωσης που σχετίζεται με τη θεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων: Τυχαία μελέτη φάσης 2 FARETES.

Ιστορικό: Η κόπωση είναι μία από τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες συστηματικής θεραπείας σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα των νεφρικών κυττάρων (RCC). Ο στόχος της πολυκεντρικής τυχαιοποιημένης μελέτης φάσης 2 ήταν να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της τεστοστερόνης σε ασθενείς με κόπωση που αναπτύχθηκαν κατά τη διάρκεια στοχευμένης θεραπείας.

Υλικά και Μέθοδοι: Άνδρες ασθενείς με μεταστατικό RCC διαυγών κυττάρων, φυσιολογικό επίπεδο αντιγόνου ειδικά για προστάτη, χαμηλό επίπεδο τεστοστερόνης και δεν υπάρχουν ενδείξεις υποθυρεοειδισμού που έλαβαν sunitinib πρώτης γραμμής ή pazopanib με κόπωση εκχωρήθηκαν τυχαία (1:1) σε οποιοδήποτε από τα τεστοστερόνη undecanoate (1000mg) και στοχευμένη θεραπεία ή στοχευμένη θεραπεία μόνο. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η μέση αλλαγή της κόπωσης από το βασικό σε 28 ημέρες σύμφωνα με την κλίμακα Λειτουργικής Αξιολόγησης της Θεραπείας Χρόνιας Ασθένειας-Κόπωσης. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν η ασφάλεια, η λειτουργική αξιολόγηση της καρκινοθεραπείας-δείκτης νεφρού 19, οι συγκεντρώσεις τεστοστερόνης στον ορό, ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων και το επίπεδο αιμοσφαιρίνης.

Αποτελέσματα: Εξήντα ασθενείς ανατέθηκαν να λάβουν τεστοστερόνη και στοχευμένη θεραπεία ($N = 30$) ή στοχευμένη θεραπεία μόνο ($N = 30$). Από τη διακοπή δεδομένων στις 30 Δεκεμβρίου 2019, η μέση παρακολούθηση ήταν 18,2 μήνες. Η μελέτη πέτυχε το πρωταρχικό της τελικό σημείο με βάση τις σημαντικές διαφορές την ημέρα 28 που ευνοούσαν την τεστοστερόνη έναντι της στοχευμένης θεραπείας μόνο σχετικά με το μειωμένο επίπεδο κόπωσης (διαφορά μεταξύ ομάδων, 22,5 μονάδες, διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 18,4-26,6, $P = 0,012$). Σημαντικές αλλαγές στις βαθμολογίες που αποδεικνύουν την βελτιωμένη ποιότητα ζωής με τεστοστερόνη σε

σύγκριση με τη στοχευμένη θεραπεία παρατηρήθηκαν επίσης για τη λειτουργική αξιολόγηση της καρκινοθεραπείας-δείκτης συμπτωμάτων νεφρού 19 συμπτώματα που σχετίζονται με νόσο ($P = 0,01$) Υπήρξαν μη σημαντικές διαφορές στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων και στο επίπεδο της αιμοσφαιρίνης μεταξύ των 2 ομάδων (όλες οι $P > 0,05$).

Συμπεράσματα: Οι άνδρες ασθενείς με μεταστατικό RCC και υπογοναδισμό που έλαβαν τεστοστερόνη είχαν λιγότερη κόπωση και καλύτερο έλεγχο των συμπτωμάτων κατά τη στοχευμένη θεραπεία.

26. Wang, Q. L., & Liu, L. (2020). Establishment of cohesion 1 homolog 2 facilitates cell aggressive behaviors and induces poor prognosis in renal cell carcinoma.

Purpose: Establishment of cohesion 1 homolog 2 (ESCO2) has been identified as an essential factor for cohesion in cell cycle in human multiple cancers. Nonetheless, its functional implication on prognosis and cellular behaviors of renal cell carcinoma (RCC) is rarely elucidated. We performed this study to detect the effects of ESCO2 in RCC progression.

Materials and Methods: We accessed The Cancer Genome Atlas (TCGA) database to evaluate the ESCO2 expression levels in tumor tissues, including 32 normal tissues and 289 tumor tissues. Quantitative real-time PCR and Western blot were implemented for expression detection. After ESCO2 knockdown using siRNAs interference, functional experiments were conducted to explore the role of ESCO2, such as cell proliferation analysis and colony formation assay. Transwell assays for migration and invasion was also performed.

Results: In this study, ESCO2 was significantly increased in RCC tissues and cell lines. The RCC patients with high expression of ESCO2 were susceptible to unfavorable prognosis, and its expression has a marked association with clinical features containing age, gender, pathologic stage, and so on. Furthermore, knockdown of ESCO2 inhibited cell growth, invasion, and migration. Mechanistically, phosphorylation protein kinase B (AKT) and mammalian target of rapamycin (mTOR), proliferating cell nuclear antigen (PCNA), and p53 were all down-regulated due to the ESCO2 inhibition.

Conclusions: Therefore, our results raised the possibility that ESCO2 may act as a promising option for tumor therapeutic interference by exhibiting enhanced selectivity over conventional chemotherapy.

26. Wang, Q. L., & Liu, L. (2020). Η δημιουργία της συνοχής 1 ομόλογου 2 διευκολύνει την επιθετική συμπεριφορά των καρκινικών κυττάρων και προκαλεί κακή διάγνωση του καρκίνου των νεφρικών κυττάρων.

Στόχος: Η δημιουργία του ομόλογου 2 συνοχής 2 (ESCO2) έχει αναγνωριστεί ως ένας βασικός παράγοντας για τη συνοχή του κυτταρικού κύκλου σε πολλαπλούς καρκίνους του ανθρώπου. Παρ' όλα αυτά, οι λειτουργικές επιπτώσεις της στην πρόγνωση και τις κυτταρικές συμπεριφορές του νεφροκυτταρικού καρκινώματος (RCC) σπανίως διασαφηνίζονται. Εκτελέσαμε αυτή τη μελέτη για να ανιχνεύσουμε τις επιδράσεις του ESCO2 στην εξέλιξη του RCC.

Υλικά και Μέθοδοι: Εισχωρήσαμε στην γονιδιακή βάση δεδομένων για καρκίνο ATLAS για την αξιολόγηση των επιπέδων έκφρασης ESCO2 σε ιστούς όγκων, συμπεριλαμβανομένων 32 φυσιολογικών ιστών και 289 ιστών όγκων. Χρησιμοποιήθηκε ποσοτική μέθοδος PCR σε πραγματικό χρόνο και μέθοδος Western blot (για έλεγχο των αντισωμάτων). Μετά το ESCO2 knockdown χρησιμοποιήθηκε παρεμβολή siRNAs διεξήχθησαν λειτουργικά πειράματα για να διερευνηθεί ο ρόλος του ESCO2 όπως ανάλυση κυτταρικού πολλαπλασιασμού και προσδιορισμός σχηματισμού αποικίας κυττάρων. Διεξήχθησαν επίσης δοκιμασίες Transwell για μετανάστευση των κυττάρων αυτών και εισβολή τους σε ιστούς.

Αποτελέσματα: Σε αυτή τη μελέτη, το ESCO2 αυξήθηκε σημαντικά σε ιστούς και κυτταρικές σειρές RCC. Οι ασθενείς με RCC με υψηλή έκφραση του ESCO2 ήταν πιο πιθανό να έχουν δυσμενή πρόγνωση όπως επίσης και η έκφρασή του έχει μια έντονη σχέση με κλινικά χαρακτηριστικά που περιλαμβάνουν ηλικία, φύλο, παθολογικό στάδιο κ.ο.κ. Επιπλέον, η καταστροφή του ESCO2 ανέστειλε την κυτταρική ανάπτυξη, την εισβολή και τη μετανάστευση. Σε επίπεδο μηχανικής η φωσφορυλιωμένη πρωτεϊνική κινάση B (AKT) και ο στόχος της ραπαμυκίνης (mTOR) , το πολλαπλασιαστικό αντιγόνο του πυρήνα (PCNA) και p53 ήταν όλα χαμηλά λόγω της αναστολής ESCO2.

Συμπεράσματα: Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματά μας έθεσαν την πιθανότητα ότι το ESCO2 μπορεί να λειτουργήσει ως μια πολλά υποσχόμενη επιλογή για θεραπευτική παρέμβαση στον όγκο, επιδεικνύοντας αυξημένη επιλεκτικότητα έναντι της συμβατικής χημειοθεραπείας.

27. Wang, K., Wu, Z., Wang, G., Shi, H., Xie, J., Yin, L., Xu, T., Mao, W., & Peng, B. (2021). Survival nomogram for patients with bone metastatic renal cell carcinoma: A population-based study.

Purpose: Increased attention has been focused on the survival of renal cell carcinoma (RCC) patients with bone metastasis. This study proposed to establish and evaluate a nomogram for predicting the overall survival (OS) and cancer-specific survival (CSS) of RCC patients with bone metastasis.

Materials and methods: RCC patients with bone metastasis between 2010 and 2015 were captured from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. Univariate and multivariate cox regressions were performed to assess the effects of clinical variables on OS and CSS. The nomogram based on the Cox hazards regression model was developed. Concordance index (C-index) and calibration curve were performed to evaluate the accuracy of nomogram models, receiver operating characteristic (ROC) curves and decision curve analysis (DCA) were conducted to assess the predict performance.

Results: A total of 2,471 eligible patients were enrolled in this study. The patients were assigned to primary (n=1,672) and validation (n=799) cohorts randomly. The 1-, 2-, and 3-year OS and CSS nomogram models were constructed based on age at diagnosis, sex, marital status, pathological grade, T-stage, N-stage, brain/liver/lung metastasis, surgery, radiotherapy and chemotherapy. The c for OS and CSS prediction was 0.730 (95% confidence interval [CI]: 0.719-0.741) and 0.714 (95%CI:0.702-0.726). The calibration curves showed significant agreement between nomogram models and actual observations. ROC and DCA indicated nomograms had better predict performance.

Conclusions: The nomograms for predicting prognosis provided an accurate prediction of OS and CSS in RCC patients with bone metastasis, and contributed clinicians to optimize individualized treatment plans.

27. Wang, K., Wu, Z., Wang, G., Shi, H., Xie, J., Yin, L., Xu, T., Mao, W., & Peng, B. (2021). Νομογράφημα επιβίωσης για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων των οστών: Μια μελέτη βάσει πληθυσμού.

Σκοπός: Η αυξημένη προσοχή έχει επικεντρωθεί στην επιβίωση ασθενών με καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων (RCC) με μετάσταση οστού. Αυτή η μελέτη πρότεινε να καθιερωθεί και να αξιολογηθεί ένα νομογράφημα για την πρόβλεψη της συνολικής

επιβίωσης (OS) και της ειδικής για καρκίνο επιβίωσης (CSS) ασθενών με RCC με οστική μετάσταση.

Υλικά και μέθοδοι: Οι ασθενείς με RCC με μετάσταση οστού μεταξύ 2010 και 2015 συλλήφθηκαν από τη βάση δεδομένων παρακολούθησης, επιδημιολογίας και τελικών αποτελεσμάτων (SEER). Πραγματοποιήθηκαν παλινδρομήσεις μονομεταβλητών και πολλαπλών μεταβλητών cox για την αξιολόγηση των επιδράσεων των κλινικών μεταβλητών στο λειτουργικό σύστημα και το CSS. Το νομογράφημα που βασίστηκε στο μοντέλο παλινδρόμησης κινδύνων Cox αναπτύχθηκε. Ο δείκτης αντιστοιχίας (C-index) και η καμπύλη βαθμονόμησης πραγματοποιήθηκαν για να αξιολογηθεί η ακρίβεια των μοντέλων νομογραφήματος, οι καμπύλες χαρακτηριστικών λειτουργίας δέκτη (ROC) και η ανάλυση καμπύλης αποφάσεων (DCA) πραγματοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της απόδοσης πρόβλεψης.

Αποτελέσματα: Συνολικά 2.471 επιλέξιμοι ασθενείς συμμετείχαν σε αυτήν τη μελέτη. Οι ασθενείς ανατέθηκαν σε πρωτογενή (n = 1,672) και η επικύρωση (n = 799) κοόρτες τυχαία. Τα μοντέλα 1-, 2- και 3-year OS και CSS κατασκευάστηκαν με βάση την ηλικία κατά τη διάγνωση, το φύλο, την οικογενειακή κατάσταση, τον παθολογικό βαθμό, το στάδιο T, το στάδιο N, τη μετάσταση του εγκεφάλου / ήπατος / πνεύμονα, τη χειρουργική επέμβαση, την ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία. Η πρόβλεψη c για OS και CSS ήταν 0,730 (διάστημα εμπιστοσύνης 95% [CI]: 0,719-0,741) και 0,714 (95% CI: 0,702-0,726). Οι καμπύλες βαθμονόμησης έδειξαν σημαντική συμφωνία μεταξύ των μοντέλων ονομάτων και των πραγματικών παρατηρήσεων. Οι ROC και DCA έδειξαν ότι τα νομογραφήματα είχαν καλύτερη πρόβλεψη απόδοσης.

Συμπεράσματα: Τα νομογραφήματα για την πρόβλεψη της πρόγνωσης παρείχαν μια ακριβή πρόβλεψη για OS και CSS σε ασθενείς με RCC με οστική μετάσταση και συνέβαλαν στους κλινικούς ιατρούς να βελτιστοποιήσουν τα εξατομικευμένα θεραπευτικά σχέδια.

28. Wells, J. C., Graham, J., Beuselinck, B., Bjarnason, G. A., Donskov, F., Hansen, A. R., McKay, R. R., Vaishampayan, U., De Velasco, G., Duh, M. S., Huynh, L., Nguyen, C., Zanotti, G., Ramaswamy, K., Choueiri, T. K., & Heng, D. (2020). Clinical Outcomes of First-line Sunitinib Followed by Immuno-oncology Checkpoint Inhibitors in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma.

Purpose: The present retrospective, longitudinal cohort study assessed the association between the first-line sunitinib treatment duration and clinical outcomes with second-

line immuno-oncology (IO) therapy among patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC).

Materials and Methods: A total of 161 patients with mRCC who had been treated with first-line sunitinib and subsequent IO therapy from select International mRCC Database Consortium centers were included. The overall survival, time to next therapy, time to treatment discontinuation, and real-world physician-assessed best response measured from IO therapy initiation were analyzed and compared between patients treated with first-line sunitinib for ≥ 6 months and those treated for < 6 months.

Results: The 116 patients treated with sunitinib for ≥ 6 months tended to be older and to have a better International mRCC Database Consortium risk than the 45 patients treated for < 6 months (favorable, 36% vs. 8%, $P = .001$; intermediate, 59% vs. 70%, $P = .21$; poor, 5% vs. 22%, $P = .007$). The receipt of sunitinib for ≥ 6 months versus < 6 months was associated with longer survival (hazard ratio [HR], 0.42; 95% confidence interval [CI], 0.21-0.87; $P = .02$). No significant association was observed between the first-line sunitinib duration and second-line IO outcomes, including the time to next therapy (HR, 0.89; 95% CI, 0.52-1.51; $P = .66$), time to treatment discontinuation (HR, 0.85; 95% CI, 0.54-1.34; $P = .49$), and tumor response (odds ratio, 0.73; 95% CI, 0.22-2.49; $P = .62$).

Conclusions: We found no statistically significant association between the first-line sunitinib duration and clinical outcomes with second-line IO therapy. Patients receiving first-line sunitinib for ≥ 6 months compared with < 6 months was associated with better overall survival, although potential unadjusted confounders could have been present. These findings support the paradigm that previous therapy will not dictate the effectiveness of subsequent immunotherapy.

28. Wells, J. C., Graham, J., Beuselinck, B., Bjarnason, G. A., Donskov, F., Hansen, A. R., McKay, R. R., Vaishampayan, U., De Velasco, G., Duh, M. S., Huynh, L., Nguyen, C., Zanotti, G., Ramaswamy, K., Choueiri, T. K., & Heng, D. (2020). Κλινικά αποτελέσματα της πρώτης χρήσης του Sunitinib που ακολουθείται από τους ανοσολογικούς αναστολείς σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων.

Σκοπός: Η παρούσα αναδρομική, διαχρονική μελέτη κοόρτης αξιολόγησε τη σχέση μεταξύ της θεραπείας πρώτης γραμμής της θεραπείας με sunitinib και των κλινικών

αποτελεσμάτων με θεραπεία ανοσο-ογκολογίας δεύτερης γραμμής (ΙΟ) μεταξύ ασθενών με μεταστατικό νεφρικό κυτταρικό καρκίνωμα (mRCC).

Υλικά και Μέθοδοι: Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 161 ασθενείς με mRCC οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με sunitinib πρώτης γραμμής και μετέπειτα θεραπεία με ΙΟ από επιλεγμένα διεθνή κέντρα συγκροτήματος βάσεων δεδομένων mRCC. Η συνολική επιβίωση, ο χρόνος έως την επόμενη θεραπεία, ο χρόνος μέχρι τη διακοπή της θεραπείας και η καλύτερη ανταπόκριση που εκτιμήθηκε από τον γιατρό που μετρήθηκε από την έναρξη της θεραπείας με ΙΟ αναλύθηκαν και συγκρίθηκαν μεταξύ ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sunitinib πρώτης γραμμής για ≥ 6 μήνες και εκείνους που έλαβαν θεραπεία για < 6 μήνες.

Αποτελέσματα: Οι 116 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με sunitinib για ≥ 6 μήνες είχαν την τάση να είναι μεγαλύτεροι και να έχουν καλύτερο κίνδυνο για τη διεθνή ομάδα Consortium Database mRCC από τους 45 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για < 6 μήνες (ευνοϊκές, 36% έναντι 8%, $P = .001$, 59% έναντι 70%, $P = .21$, φτωχή, 5% έναντι 22%, $P = .007$). Η λήψη του sunitinib για ≥ 6 μήνες έναντι < 6 μηνών συσχετίστηκε με μεγαλύτερη επιβίωση (αναλογία κινδύνου [HR], 0,42, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 0,21-0,87, $P = 0,02$). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας της πρώτης γραμμής του sunitinib και των αποτελεσμάτων ΙΟ δεύτερης γραμμής, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έως την επόμενη θεραπεία (HR, 0,89, 95% CI, 0,52- 1,51, $P = 0,66$), χρόνος έως διακοπή της θεραπείας, 0.85, 95% CI, 0.54-1.34, $P = .49$) και απόκριση όγκου (αναλογία πιθανότητας, 0.73, 95% CI, 0.22-2.49, $P = .62$).

Συμπεράσματα: Δεν διαπιστώσαμε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας της πρώτης γραμμής του sunitinib και των κλινικών αποτελεσμάτων με τη θεραπεία δεύτερης γραμμής ΙΟ. Οι ασθενείς που έλαβαν πρώτης γραμμής sunitinib για ≥ 6 μήνες σε σύγκριση με < 6 μήνες συσχετίστηκαν με καλύτερη συνολική επιβίωση, αν και θα μπορούσαν να εμφανιστούν δυνητικά μη διορθωμένοι συγχυτικοί παράγοντες. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν το παράδειγμα ότι η προηγούμενη θεραπεία δεν θα υπαγορεύει την αποτελεσματικότητα της επακόλουθης ανοσοθεραπείας.

29. Yang, B., Wang, Z., & Dong, J. (2020). The Specific Magnetic Resonance Imaging Indicators in Predicting Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Metastatic to the Sinonasal Region.

Purpose: The aim of this study was to determine the valuable magnetic resonance imaging (MRI) features of sinonasal metastatic clear-cell renal cell carcinoma (cc-RCC), especially focusing on its dynamic-enhanced characteristics.

Materials and Methods: The conventional and dynamic-enhanced MRI findings of 8 patients with histopathologically confirmed sinonasal metastatic cc-RCC were reviewed by 2 radiologists. The control group of 8 patients with capillary hemangioma underwent the same MRI protocol.

Results: Metastatic cc-RCCs arose from the nasoethmoid region, maxillary sinus, posterior ethmoid and sphenoid sinus, and nasal cavity in 2 patients in each. These lesions were well circumscribed and the mean maximum dimension was 42 mm. The signal intensity of these lesions was isointense to brain stem on both MR T1- and T2-weighted images. All metastatic tumors showed vivid enhancement on enhanced T1-weighted image. Multiple flow voids within these metastatic lesions were identified in 6 patients. Peripheral cyst was detected around the metastatic tumor in 4 patients. Metastatic cc-RCCs exhibited a characteristic type 4 time intensity curve (TIC) similar to that of the internal carotid artery, whereas capillary hemangiomas showed a type 3 TIC on dynamic-enhanced MRI.

Conclusions: A hypervascular mass with the characteristic type 4 TIC in the sinonasal region is highly suggestive of a metastatic cc-RCC.

29. Yang, B., Wang, Z., & Dong, J. (2020). Η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας για την πρόβλεψη του διαυγοκυτταρικού νεφρικού καρκινώματος και ης μετάστασής του στην ρινική κοιλότητα.

Σκοπός: Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν ο προσδιορισμός των χαρακτηριστικών γνωρισμάτων μαγνητικής τομογραφίας του διαυγοκυτταρικού καρκίνου των νεφρών (cc-RCC) που έχει κάνει μετάσταση στην ρινική κοιλότητα, με ιδιαίτερη έμφαση στα δυναμικά χαρακτηριστικά του.

Υλικά και Μέθοδοι: Τα συμβατικά ευρήματα μαγνητικής τομογραφίας 8 ασθενών με ιστοπαθολογικά επιβεβαιωμένο μεταστατικό cc-RCC εξετάστηκαν από 2 ακτινολόγους. Η ομάδα 8 ασθενών με αιμαγγείωμα τριχοειδών υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία επίσης.

Αποτελέσματα: Οι μεταστατικοί όγκοι του cc-RCCs αναπτύχθηκαν στην περιοχή του άνω τοιχώματος, του οπίσθιου ηθμοειδούς και σφαιροειδούς κόλπου και της ρινικής κοιλότητας σε 2 ασθενείς το κάθε ένα. Αυτοί οι όγκοι ήταν καλά οριοθετημένοι και η

μέση μέγιστη διάστασή τους ήταν 42 mm. Η ένταση του σήματος αυτών των αλλοιώσεων ήταν ίσης σε όλες τις αλλοιώσεις προς το στέλεχος του εγκεφάλου και στις δύο MR T1- και T2-σταθμισμένες εικόνες. Όλοι οι μεταστατικοί όγκοι εμφάνισαν έντονη ανάπτυξη στην ενισχυμένη εικόνα T1. Σε 6 ασθενείς εντοπίστηκαν πολλαπλά κενά κατά την ροή του ασθενούς στο μηχάνημα. Σε 4 ασθενείς ανιχνεύτηκε περιφερειακή κύστη ως προς τους όγκους. Τα μεταστατικά cc-RCC εμφάνισαν καμπύλη TIC τύπου 4, παρόμοια με αυτή της εσωτερικής αρτηρίας της καρωτίδας ενώ τα τριχοειδή αιμαγγειώματα έδειξαν καμπύλη TIC τύπου 3 σε MRI δυναμικής ενίσχυσης.

Συμπεράσματα: Μία υπεραγγειακή μάζα με το χαρακτηριστικό τύπο 4 TIC στην περιοχή της ρινικής κοιλότητας υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να δηλώνει μετάσταση του cc-RCC.

30. Yin, Lei & Li, Wenjia & Xu, Aiming & Shi, Heng & Wang, Keyi & Yang, Huan & Wang, Ronghao & Peng, Bo. (2020). SH3BGRL2 inhibits growth and metastasis in clear cell renal cell carcinoma via activating hippo/TEAD1-Twist1 pathway.

Purpose: Clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) is one of the most prevalent malignancies in the world, and tumor metastasis is still the main reason for disease progression. Accumulating evidence shows that SH3BGRL2 may play a key role in tumor progression and metastasis. However, the role of SH3BGRL2 in ccRCC has not been systematically investigated and remains elusive.

Materials and Methods: The clinical significance of SH3BGRL2 was evaluated by bioinformatic analysis and tissue microarray (TMA) samples. SH3BGRL2 expression was determined by RT-PCR, western blot and immunohistochemistry staining. Tumor suppressive effect of SH3BGRL2 was determined by both in vitro and in vivo studies. Western blot, chromatin immunoprecipitation assay and luciferase report assay were applied for mechanism dissection.

Results: SH3BGRL2 was crucial for epithelial-mesenchymal transition (EMT) progression and metastasis in ccRCC. Clinically, SH3BGRL2 was identified as an independent prognostic factor for ccRCC patients. Gain- and loss-of-function results suggested that SH3BGRL2 played a critical role in cell proliferation, migration and invasion. Mechanistically, we found that SH3BGRL2 acted as a tumor suppressor through Hippo/TEAD1 signaling, then TEAD1 altered Twist1 expression at the transcriptional level via directly binding to its promoter region.

Conclusions: Our findings established that SH3BGRL2 performed as a tumor suppressor and modulator via Hippo/TEAD1-Twist1 signaling in ccRCC, and the alteration of SH3BGRL2 could serve as a functional response biomarker of tumor progression and metastasis in ccRCC.

30. Yin, Lei & Li, Wenjia & Xu, Aiming & Shi, Heng & Wang, Keyi & Yang, Huan & Wang, Ronghao & Peng, Bo. (2020). Το SH3BGRL2 αναστέλλει την ανάπτυξη και τη μετάσταση του διαυγοκυτταρικού καρκίνωματος των νεφρών μέσω ενεργοποίησης της οδού hippo / TEAD1-Twist1.

Σκοπός: Το διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα των κυττάρων των νεφρών (ccRCC) είναι μία από τις πιο διαδεδομένες κακοήθειες στον κόσμο και η μετάσταση του όγκου παραμένει ο κύριος λόγος για την εξέλιξη της νόσου. Τα συσσωρευμένα στοιχεία δείχνουν ότι το SH3BGRL2 μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην πρόοδο του όγκου και στη μετάσταση. Ωστόσο, ο ρόλος του SH3BGRL2 στο ccRCC δεν έχει μελετηθεί συστηματικά και παραμένει ασαφής.

Υλικά και Μέθοδοι: Η κλινική σημασία του SH3BGRL2 αξιολογήθηκε με βιοπληροφορικές αναλύσεις και δείγματα μικροσυστοιχίας ιστού (TMA). Η έκφραση SH3BGRL2 προσδιορίστηκε με τις μεθόδους RT-PCR, κηλίδωση Western και χρώση ανοσοϊστοχημείας. Η κατασταλτική επίδραση του όγκου του SH3BGRL2 προσδιορίστηκε τόσο με in vitro όσο και με in vivo μελέτες. Διεξήχθησαν κηλίδες Western, δοκιμασία ανοσοκαταβύθισης χρωματίνης και δοκιμασία αναφορών λουσιφεράσης για ανατομή μηχανισμού.

Αποτελέσματα: Το SH3BGRL2 ήταν κρίσιμο για την πρόοδο της μετάπτωσης επιθηλίου-μεσεγχυματικής μετάβασης (EMT) και για τη μετάσταση σε ccRCC. Κλινικά, το SH3BGRL2 αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για ασθενείς με ccRCC. Τα αποτελέσματα κέρδους και απώλειας λειτουργίας υποδηλώνουν ότι το SH3BGRL2 διαδραμάτισε καθοριστικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, τη μετανάστευση και την εισβολή. Μηχανιστικά, βρήκαμε ότι το SH3BGRL2 ενήργησε ως ογκοκατασταλτικός παράγοντας μέσω σηματοδότησης Hippo/TEAD1, και κατόπιν το TEAD1 αλλοίωσε την έκφραση Twist1 στο μεταγραφικό επίπεδο μέσω απευθείας σύνδεσης με την περιοχή προαγωγού.

Συμπεράσματα: Τα ευρήματά μας κατέδειξαν ότι το SH3BGRL2 διεξήχθη ως καταστολέας και διαμορφωτής όγκου μέσω σηματοδότησης Hippo / TEAD1-Twist1

σε ccRCC και η μεταβολή του SH3BGRL2 θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως βιοδείκτης λειτουργικής απόκρισης της προόδου του όγκου και της μετάστασης σε ccRCC.

Περιεχόμενα εικόνων - πινάκων

Εικόνα 1: Ανατομική λειτουργία των νεφρών (Netter, 2014).....	7
Εικόνα 2: Ανατομική λειτουργία των νεφρών (Netter et al., 2014).....	7
Εικόνα 3: Στάδιο I καρκίνος του νεφρού (Καραγιάννης, 2013).....	20
Εικόνα 4: Στάδιο II καρκίνος νεφρού (Καραγιάννης, 2013).....	21
Εικόνα 5: Στάδιο III καρκίνος νεφρού (Καραγιάννης, 2013).....	21
Εικόνα 6: Στάδιο IV καρκίνος νεφρού (Καραγιάννης, 2013).....	22
Πίνακας 1: Στάδια καρκίνου του νεφρού κατά το σύστημαUICC 2009 TNM.....	19

Βιβλιογραφία

Ελληνική βιβλιογραφία

Βασιλειάδου, Α. (2008). *Παθολογική- Χειρουργική Νοσηλευτική Κριτική Σκέψη για συνεργατική φροντίδα*. Αθήνα: Εκδόσεις Βήτα Τόμος ΙΙΙ, 5η Έκδοση.

Καραγιάννης, Α. (2013). «Ταξινόμηση και σταδιοποίηση του καρκίνου του νεφρού». Διαθέσιμο στον παρακάτω σύνδεσμο:
<http://www.karagiannisathanasios.gr/tupoi-karkinou/karkinos-nephrou/stadiopoiese-tou-karkinou-tou-nephrou/>

Λαμπρινού, Α., Λεμονίδου, Χ. (2014). *Παθολογική-Χειρουργική Νοσηλευτική: έννοιες και πρακτική*. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης.

Πεκτασίδης, Δ. (2016). *Ουρολογική Ογκολογία*. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης ΕΠΕ.

Σπυριδόπουλος, Θ., Γιαλαμάς, Σ., Πετρίδου, Ε., Καζιάνη, Κ. (2016). Η επιδημιολογία του νεφροκυτταρικού καρκινώματος. *Ιατρικά χρονικά*, 21(1): 37- 40.

Τρίγκα, Κ., Γκερμπέση, Μ., Κεφαλοπούλου, Ζ., Σωτηροπούλου-Μπονίκου, Γ. (2015). Καρκίνος του Νεφρού. *Ελληνική νεφρολογία*, 23(4): 283-288.

Φούντας, Α., Τσατσούλης, Α., Λάσπα Ε. (2015). *Επινεφρίδια*. Εκδόσεις e-book: ΣΕΑΒ, Κάλλιπος.

Ξένη βιβλιογραφία

Beetz, O., Söffker, R., Cammann, S., Oldhafer, F., Vondran, F., Imkamp, F., Klempnauer, J., & Kleine, M. (2020). Extended hepatic metastasectomy for renal cell carcinoma-new aspects in times of targeted therapy: a single-center

- experience over three decades. *Langenbeck's archives of surgery*, 405(1), 97–106. <https://doi.org/10.1007/s00423-019-01852-4>
- Beltran, E., Garcia-Robledo, J. E., Rodríguez-Rojas, L. X., Rengifo, M., Perez, B., Pachajoa, H., & Zambrano, A. R. (2020). Clear cell renal carcinoma synchronous with dedifferentiated liposarcoma: a case report and review of the literature. *Journal of medical case reports*, 14(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2320-4>
- Chayed, Z., Kristensen, L.K., Ousager, L.B. *et al.* Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma: a case series and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 16, 34 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01653-9>
- Choueiri, T. K., Powles, T., Burotto, M., Escudier, B., Bournalon, M. T., Zurawski, B., Oyervides Juárez, V. M., Hsieh, J. J., Basso, U., Shah, A. Y., Suárez, C., Hamzaj, A., Goh, J. C., Barrios, C., Richardet, M., Porta, C., Kowalyszyn, R., Feregino, J. P., Żołnierak, J., Pook, D., ... CheckMate 9ER Investigators (2021). Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*, 384(9), 829–841. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026982>
- Creel P. A. (2014). Optimizing patient adherence to targeted therapies in renal cell carcinoma. *Clinical journal of oncology nursing*, 18(6): 694–700. <https://doi.org/10.1188/14.CJON.694-700>
- Dewit, S. (2016). *Medical-surgical Nursing*. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
- Dudani S, de Velasco G, Wells JC, et al. Evaluation of Clear Cell, Papillary, and Chromophobe Renal Cell Carcinoma Metastasis Sites and Association With Survival. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2021869. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.21869

- Eby, I., Brown, N. (2014). *Mental Health Nursing Care*. London, Pearson/Prentice Hall.
- Gerich, J. E. (2010). Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: Therapeutic implications. *Diabetic Medicine*. 27 (2): 136–142.
- Gu, Y. Y., Chen, G., Lin, P., Cheng, J. W., Huang, Z. G., Luo, J., Zhai, G. Q., Wang, Y. L., Yan, H. B., & Li, S. H. (2020). Development and validation of an immune prognostic classifier for clear cell renal cell carcinoma. *Cancer biomarkers : section A of Disease markers*, 27(2), 265–275. <https://doi.org/10.3233/CBM-191017>
- Harada, H., Shikama, N., Wada, H., Uchida, N., Nozaki, M., Hayakawa, K., Yamada, K., Nagakura, H., Ogawa, H., Miyazawa, K., Katagiri, H., & Nakamura, N. (2021). A phase II study of palliative radiotherapy combined with zoledronic acid hydrate for metastatic bone tumour from renal cell carcinoma. *Japanese journal of clinical oncology*, 51(1), 100–105. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa158>
- Hinata, N., Shiroki, R., Tanabe, K., Eto, M., Takenaka, A., Kawakita, M., Hara, I., Hongo, F., Ibuki, N., Nasu, Y., Teishima, J., Kawai, N., Kawauchi, A., Kondo, T., Kawamorita, N., Oyama, C., Horie, S., Shimbo, M., Kato, M., Kanayama, H., ... Japanese Society of Endourology (2021). Robot-assisted partial nephrectomy versus standard laparoscopic partial nephrectomy for renal hilar tumor: A prospective multi-institutional study. *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*, 28(4), 382–389. <https://doi.org/10.1111/iju.14469>
- Hizal, M., Sendur, M., Bilgin, B., Akinci, M. B., Sener Dede, D., & Yalcin, B. (2020). A historical turning point for the treatment of advanced renal cell carcinoma: inhibition of immune checkpoint. *Current medical research and opinion*, 36(4), 625–635. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1716705>

- Kulterer, O. C., Pfaff, S., Wadsak, W., Garstka, N., Remzi, M., Vranka, C., Nics, L., Mitterhauser, M., Bootz, F., Cazzamalli, S., Krall, N., Neri, D., & Haug, A. R. (2021). A Microdosing Study with ^{99m}Tc -PHC-102 for the SPECT/CT Imaging of Primary and Metastatic Lesions in Renal Cell Carcinoma Patients. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 62(3), 360–365. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.245530>
- Lee, C. H., Motzer, R. J., Glen, H., Michaelson, M. D., Larkin, J., Minoshima, Y., Kanekiyo, M., Ikezawa, H., Sachdev, P., Dutkus, C. E., Funahashi, Y., & Voss, M. H. (2021). Correlative serum biomarker analyses in the phase 2 trial of lenvatinib-plus-everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *British journal of cancer*, 124(1), 237–246. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01092-0>
- Lemone, P., Burke, K. (2014). *Παθολογική-Χειρουργική Νοσηλευτική Κριτική Σκέψη κατά της Φροντίδα του Ασθενούς*. Τρίτη Έκδοση, Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λαγός Δημήτριος.
- Makimoto, G., Hotta, K., Oze, I., Ninomiya, K., Nakanishi, M., Hara, N., Kano, H., Watanabe, H., Hata, Y., Nishii, K., Nakasuka, T., Itano, J., Ninomiya, T., Kubo, T., Ohashi, K., Ichihara, E., Minami, D., Sato, A., Tabata, M., Maeda, Y., ... Kiura, K. (2021). Randomized study comparing mannitol with furosemide for the prevention of cisplatin-induced renal toxicity in non-small cell lung cancer: The OLCSG1406 trial. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*, 17(1), 101–108. <https://doi.org/10.1111/ajco.13423>
- Mao, W., Fu, Z., Wang, K., Wu, J., Xu, B., & Chen, M. (2021). Prognostic nomogram for patients with lung metastatic renal cell carcinoma: a SEER-based study. *Annals of palliative medicine*, 10(3), 2791–2804. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1488>
- Mennitto, A., Verzoni, E., Cognetti, F., Miceli, R., Milella, M., Mosca, A., Chiuri, V. E., Bearz, A., Morelli, F., Ortega, C., Atzori, F., Donini, M., Claps, M., Guadalupi, V., Sepe, P., Cappelletti, V., de Braud, F. G., & Procopio, G. (2021).

Radical metastasectomy followed by sorafenib versus observation in patients with clear cell renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy results from the randomized phase II RESORT trial. *Expert review of clinical pharmacology*, 14(2), 261–268. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1879639>

Motzer, R., Alekseev, B., Rha, S. Y., Porta, C., Eto, M., Powles, T., Grünwald, V., Hutson, T. E., Kopyltsov, E., Méndez-Vidal, M. J., Kozlov, V., Alyasova, A., Hong, S. H., Kapoor, A., Alonso Gordo, T., Merchan, J. R., Winquist, E., Maroto, P., Goh, J. C., Kim, M., ... CLEAR Trial Investigators (2021). Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*, 384(14), 1289–1300. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035716>

Netter, M. D., Susan E. Mulroney, Adam K. Myers. (2014). Trans. Ανωγειανάκης Γ. 2010. *Netter's Essential Physiology*. Αθήνα, Εκδόσεις Πασχαλίδης ΕΠΕ.

Nishida, K., Kawashima, A., Kanazawa, T., Kidani, Y., Yoshida, T., Hirata, M., Yamamoto, K., Yamamoto, Y., Sawada, M., Kato, R., Kato, T., Hatano, K., Ujike, T., Fujita, K., Uemura, M., Morimoto-Okazawa, A., Iwahori, K., Yamasaki, M., Ohkura, N., Sakaguchi, S., ... Wada, H. (2020). Clinical importance of the expression of CD4+CD8+ T cells in renal cell carcinoma. *International immunology*, 32(5), 347–357. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxaa004>

Noble H, Page K. (2015). Renal cell cancer: nurses' role in prevention and management. *Br J Nurs*. 21(17): S18, S20-2.

Noguchi, G., Kawahara, T., Kobayashi, K., Tsutsumi, S., Ohtake, S., Osaka, K., Umemoto, S., Nakaigawa, N., Uemura, H., Kishida, T., & Yao, M. (2020). A lower psoas muscle volume was associated with a higher rate of recurrence in male clear cell renal cell carcinoma. *PloS one*, 15(1), e0226581. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226581>

- Palumbo, C., Mistretta, F. A., Knipper, S., Pecoraro, A., Tian, Z., Shariat, S. F., Saad, F., Simeone, C., Briganti, A., Antonelli, A., & Karakiewicz, P. I. (2020). Conditional Survival of Patients With Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: How Cancer-Specific Mortality Changes After Nephrectomy. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 18(1), 44–51. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.7350>
- Powles, T., Plimack, E. R., Soulières, D., Waddell, T., Stus, V., Gafanov, R., Nosov, D., Pouliot, F., Melichar, B., Vynnychenko, I., Azevedo, S. J., Borchellini, D., McDermott, R. S., Bedke, J., Tamada, S., Yin, L., Chen, M., Molife, L. R., Atkins, M. B., & Rini, B. I. (2020). Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 21(12), 1563–1573. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30436-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30436-8)
- Richard, D., Wayne, V., Adam V. Mitchell W. (2015). *Grays Anatomy for Students*. trans Σκανδαλάκης Π. Αθήνα: Εκδόσεις Πασχαλίδης Α.Ε.
- Rini, B. I., Pal, S. K., Escudier, B. J., Atkins, M. B., Hutson, T. E., Porta, C., Verzoni, E., Needle, M. N., & McDermott, D. F. (2020). Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): a phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study. *The Lancet. Oncology*, 21(1), 95–104. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30735-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30735-1)
- Sobottka, B., Lorch, A., Silina, K., van den Broek, M., & Moch, H. (2021). Renal cell carcinoma pathology in 2021: 'new need for renal cancer immune profiling'. *Current opinion in urology*, 31(3), 228–235. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000864>
- Tachibana, H., Kondo, T., Ishihara, H., Fukuda, H., Yoshida, K., Takagi, T., Izuka, J., Kobayashi, H., & Tanabe, K. (2021). Modest efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with papillary renal cell carcinoma. *Japanese journal of clinical oncology*, 51(4), 646–653. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa229>

- Taylor, M. H., Lee, C. H., Makker, V., Rasco, D., Dutcus, C. E., Wu, J., Stepan, D. E., Shumaker, R. C., & Motzer, R. J. (2020). Phase IB/II Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma, Endometrial Cancer, and Other Selected Advanced Solid Tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 38(11), 1154–1163. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01598>
- Tsimafeyeu, I., Tishova, Y., Zukov, R., Borisov, P., Bondarenko, A., & Zakurdaeva, K. (2021). Testosterone for Managing Treatment-related Fatigue in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Phase 2 Randomized Study FARETES. *American journal of clinical oncology*, 44(4), 137–142. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000797>
- Wang, Q. L., & Liu, L. (2020). Establishment of cohesion 1 homolog 2 facilitates cell aggressive behaviors and induces poor prognosis in renal cell carcinoma. *Journal of clinical laboratory analysis*, 34(5), e23163. <https://doi.org/10.1002/jcla.23163>
- Wang, K., Wu, Z., Wang, G., Shi, H., Xie, J., Yin, L., Xu, T., Mao, W., & Peng, B. (2021). Survival nomogram for patients with bone metastatic renal cell carcinoma: A population-based study. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*, 47(2), 333–349. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0195>
- Wells, J. C., Graham, J., Beuselinck, B., Bjarnason, G. A., Donskov, F., Hansen, A. R., McKay, R. R., Vaishampayan, U., De Velasco, G., Duh, M. S., Huynh, L., Nguyen, C., Zanotti, G., Ramaswamy, K., Choueiri, T. K., & Heng, D. (2020). Clinical Outcomes of First-line Sunitinib Followed by Immuno-oncology Checkpoint Inhibitors in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clinical genitourinary cancer*, 18(4), e350–e359. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2019.12.007>

Yang, B., Wang, Z., & Dong, J. (2020). The Specific Magnetic Resonance Imaging Indicators in Predicting Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Metastatic to the Sinonasal Region. *Journal of computer assisted tomography*, 44(1), 70–74. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000948>

Yin, Lei & Li, Wenjia & Xu, Aiming & Shi, Heng & Wang, Keyi & Yang, Huan & Wang, Ronghao & Peng, Bo. (2020). SH3BGRL2 inhibits growth and metastasis in clear cell renal cell carcinoma via activating hippo/TEAD1-Twist1 pathway. *EBioMedicine*. 51. 102596. 10.1016/j.ebiom.2019.12.005.