# Kliničko-patološke karakteristike bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica liječenih sunitinibom

**Antunović, Domagoj**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:622322

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-29**

*Repository / Repozitorij:*

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

**Domagoj Antunović**

# Kliničko-patološke karakteristike bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica liječenih sunitinibom

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Patofiziologija s patologijom Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i izrađen u suradnji s Kliničkim zavodom za patologiju i citologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Stele Bulimbašić.

*Zahvala:*

*Srdačno zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Steli Bulimbašić na potpori i stručnom vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.*

## Sadržaj

1. UVOD ..... 1
1.1. EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA BUBREŽNIH STANICA ..... 1
1.2. KLINIČKE MANIFESTACIJE KARCINOMA BUBREŽNIH STANICA ..... 3
1.3. DIJAGNOZA I STUPNJEVANJE KARCINOMA BUBREŽNIH STANICA ..... 4
1.4. PATOHISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE KARCINOMA BUBREŽNIH STANICA ..... 7
1.4.1. Svijetlostanični karcinomi (CCRCC) ..... 8
1.4.2. Papilarni karcinomi (PRCC) ..... 9
1.4.3. Kromofobni karcinomi (CHRCC) ..... 9
1.4.4. Karcinomi sabirnih kanalića ..... 10
1.4.5. Translokacijski karcinomi ..... 10
1.4.6. Onkocitomi ..... 11
1.5. LIJEČENJE KARCINOMA BUBREŽNIH STANICA ..... 12
1.5.1. Liječenje lokalizirane bolesti ..... 13
1. 5. 2. Liječenje uznapredovale bolesti s naglaskom na svijetlostanični karcinom ..... 14
1. 5. 3. Sunitinib ..... 15
2. CILJEVI ..... 17
3. MATERIJALI I METODE ..... 18
4. REZULTATI I RASPRAVA ..... 20
4.1. REZULTATI ..... 20
4.1.1. Dob i spol bolesnika ..... 20
4.1.2. Patološke karakteristike tumora ..... 21
4.1.3. Liječenje i preživljenje bolesnika ..... 25
4.1.4. Karakteristike bolesnika s povoljnim i izrazito lošim ishodom ..... 29
4. 2. RASPRAVA ..... 30
5. ZAKLJUČAK ..... 35
6. LITERATURA ..... 36
7. SAŽETAK ..... 42
7. SUMMARY ..... 44
8. DODATAK ..... 45
8.1. POPIS SKRAĆENICA ..... 45

# 1. UVOD

Rak bubrega je, općenito govoreći, vrsta zloćudnog tumora koja vuče podrijetlo iz epitela bubrežnog parenhima te kanalnog sustava bubrega. Dva najčešća tipa raka bubrega su karcinom bubrežnih stanica (eng. *renal cell carcinoma*, RCC), te karcinom prijelaznih stanica (eng. *transitional cell carcinoma*, TCC), znan i kao urotelijalni karcinom (Moch i sur., 2016).

Karcinom bubrežnih stanica obuhvaća oko 80-85% svih slučajeva primarnih novotvorina bubrega, a potječe iz stanica koje oblažu tubule bubrežne kore te manjim dijelom i medule. Po pojavnosti ga slijedi karcinom prijelaznih stanica, koji potječe iz stanica epitela bubrežne čašice odnosno kanalnog sustava bubrega i čini oko 8% slučajeva. Ostale maligne bubrežne novotvorine uključuju tumor sabirnih kanalića u odraslih, Wilmsov tumor u djece te puno rjeđe bubrežne sarkome. Od benignih bubrežnih novotvorina svakako treba istaknuti bubrežni onkocitom, angiomiolipom, metanefrički adenom, lejomiom i reninom, među ostalima (Moch i sur., 2016).

Različiti tipovi raka bubrega se razvijaju na različite načine, te imaju distinktivna epidemiološka i patohistološka obilježja, pa se tako trebaju i klasificirati i liječiti na različite načine.

## 1.1. EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA BUBREŽNIH STANICA

Incidencija karcinoma bubrežnih stanica se globalno razlikuje od jedne do druge regije (Znaor i sur., 2015.). Primjerice, u Sjedinjenim Američkim državama je godišnje približno 65000 novih slučajeva i 15000 smrti uzrokovanih RCC (Siegel i sur., 2018), a u Europskoj uniji je 2012.bilo otprilike 84000 slučajeva i 35000 smrti uzrokovanih RCC (Ferlay i sur., 2013). RCC je približno 50% učestaliji u muškaraca, nego u žena (Siegel i sur., 2011), a predominantno se pojavljuje između šestog i osmog desetljeća života, s medijanom na 64 godine života (Siemer i sur., 2006). Analiza SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) registra američkog National Cancer Institute (NCI) je pokazala uznapredovalost bolesti prilikom dijagnoze karcinoma bubrežnih stanica (podaci prikupljani od 2005. do 2011. godine), pa se tako bolest karakterizira kao lokalizirana u 60% slučajeva, regionalna u 16% slučajeva, metastatska u 16% slučajeva i

nesvrstana u 3% slučajeva. Nadalje, analiza SEER registra je pokazala lagan pad veličine dijagnosticiranih tumora u zadnjih nekoliko godina (Kane i sur., 2008). Udio pacijenata s petogodišnjim preživljenjem karcinoma bubrega se udvostručio u zadnjih 50 godina, dok se incidencija RCC utrostručila u odnosu na mortalitet. Ovi podaci su vjerojatno rezultat sve uspješnijih ranih detekcija navedenih tumora pri manjim veličinama (<4cm) i sve većeg broja kirurških zahvata s kurativnim učinkom prilikom terapije (Kane i sur., 2008).

Čimbenici rizika za obolijevanje od karcinoma bubrega su mnogobrojni, a uključuju pušenje, hipertenziju, pretilost, cističnu bolest bubrega kao komorbiditet, profesionalnu izloženost toksičnim spojevima, korištenje analgetika, genetske faktore i ostalo.

Pušenje je dokazano povezano s povećanim rizikom za razvoj karcinoma bubrežnih stanica, a također valja napomenuti kako je u pušača bolest prilikom dijagnoze redovito u uznapredovalom stadiju (T3 klasifikacija, zahvaćenost limfnih čvorova, udaljene metastaze) (Tsivian i sur., 2008).

Hipertenzija je također jedna od predispozicija za razvoj RCC, a bolest se pojavljuje neovisno o pretilosti kao komorbiditetu i korištenju antihipertenziva. Mehanizam zbog kojeg bi hipertenzija mogla biti važan čimbenik u nastanku RCC je još uvijek nepoznat (Hidayat i sur., 2017).

Još jedan značajan čimbenik rizika jest pretilost. Dokazano je kako rizik od razvoja karcinoma bubrežnih stanica raste progresivno s indeksom tjelesne mase (BMI). Međutim, interesantno je za istaknuti kako su tumori dijagnosticirani u pretilih ljudi redovito nižeg gradusa i u nižem stadiju nego oni dijagnosticirani kod ljudi standardnog ili niskog indeksa tjelesne mase (Pischon i sur., 2006). Također je zabilježeno kako pretile osobe s metastatskim karcinomom bubrežnih stanica imaju dulji životni vijek u odnosu na ostale. Jedna od pretpostavki je da su izneseni podaci povezani sa smanjenom ekspresijom gena za sintazu masnih kiselina u navedenih osoba (Albiges i sur., 2016).

Redovita izloženost toksičnim supstancama je još jedan u literaturi često navođen čimbenik rizika, a među problematičnim supstancama valja istaknuti kadmij, azbest i petrolej. Izloženost se uglavnom povezuje s mutacijama u genima koji utječu na patogenezu karcinoma bubrežnih stanica, primjerice s von Hippel-Lindau (VHL) genom, koji ima ulogu supresora tumora (Mandel i sur., 1995).

U vezu se s karcinomom bubrežnih stanica dovodi i produljeno korištenje analgetika, posebice kombiniranih analgetika, a najviše onih koji sadrže fenacetin ili acetilsalicilnu kiselinu. Jedna od

komplikacija nesavjesnog konzumiranja takvih analgetika jest kronično zatajenje bubrega, a takvi su pacijenti pod povećanim rizikom od stjecanja raka bubrega (Karami i sur., 2016).

Promatravši genetske čimbenike, pojavnost RCC u ranoj dobi se dovodi u vezu s genskim mutacijama, kao i ponovna pojava RCC kod pacijenata koji su već preboljeli RCC tokom svog životnog vijeka (Wiklund i sur., 2009). Makar su slučajevi RCC uglavnom sporadični, mnoga su istraživanja povezala značaj genetskih čimbenika s njegovom pojavnošću, primjerice u već navedenim slučajevima pojave RCC u ranoj dobi, u slučajevima bilateralne ili multifokalne bolesti, a navode se i neke kromosomske aberacije, obiteljske genske abnormalnosti i tako dalje (Zbar i sur., 1994).

Još neki od čimbenika rizika za nastanak karcinoma bubrežnih stanica uključuju nasljednu policističnu bolest bubrega, citotoksičnu kemoterapiju (posebice ako se koristila u djetinjstvu za terapiju tumora/autoimunih bolesti/tokom transplantacije koštane srži, a uglavnom se povezuje s translokacijskim karcinomom bubrežnih stanica), bolovanje od kroničnog hepatitisa C (Gordon i sur., 2010), te povijest bolovanja od bubrežnih kamenaca (koji se dovode u vezu i s karcinomom bubrežnih stanica, kao i s urotelijalnim karcinomom) (Cheungpasitporn i sur., 2015).

Ostali rizični čimbenici, čija povezanost s karcinomom bubrežnih stanica nije još u potpunosti utvrđena istraživanjima, su bolovanje od šećerne bolesti (koje se dovodi u vezu s hipertenzijom kao dokazanim faktorom rizika) (Setiawan i sur., 2007), konzumacija alkohola (makar su neka istraživanja pokazala postojanje protektivnog efekta alkohola) (Belloco i sur., 2012), dijetetski faktori (konzumacija mesa bogatog nitritima (Dellavalle i sur., 2013)), reproduktivni faktori (velik broj trudnoća) i izloženost zračenju prilikom radijacijske terapije (Lindblad i sur., 1995).

## 1.2. KLINIČKE MANIFESTACIJE KARCINOMA BUBREŽNIH STANICA

Kod pacijenata s karcinomom bubrežnih stanica je redovito prisutan širok raspon simptoma, međutim, u mnogih je pacijenata bolest prije uznapredovanja asimptomatska. Otprilike 25 % pacijenata prilikom dijagnoze RCC već ima prisutne udaljene metastaze, ili se bolest proširila na limfne čvorove (Garnick, 1998).

Ako se simptomi pojavljuju, oni su uglavnom vezani uz invaziju okolnog tkiva ili već navedene udaljene metastaze. „Klasična trijada“ simptoma karcinoma bubrežnih stanica uključuje hematuriju, bol u lumbalnom dijelu i opipljivu tumorsku masu u predmnijevanoj poziciji bubrega

te obično ukazuje na lokalno uznapredovalu bolest, a pojavljuje se u otprilike 9 % pacijenata (Skinner i sur., 1971). Hematurija je vezana uz invaziju tumora u sustav sabirnih kanalića. Ukoliko je tumorom zahvaćena donja šuplja vena, broj moguće uočljivih simptoma se povećava, a među njima su edemi nogu, ascites, plućna embolija i jetrena disfunkcija. Simptomi koji su posljedica metastatskog karcinoma su vezani uz poremećaje organa zahvaćenih metastazama, što su najčešće pluća, kosti, limfni čvorovi, jetra i mozak (Skinner i sur., 1971).

Pacijenti s karcinomom bubrežnih stanica su podložni kasnijem razvijanju paraneoplastičnih sindroma (Gold i sur., 1996), koji mogu biti uzrokovani ektopičnom produkcijom različitih hormona. Jedan od češće primijećenih simptoma u pacijenata s uznapredovalom bolešću je i anemija, koja je obično normocitna ili mikrocitna, a među frekventnijima valja naglasiti i povišenu tjelesnu temperaturu te kaheksiju (Gold i sur., 1996).

Među neuobičajenijim simptomima kod pacijenata s RCC je jetrena disfunkcija, a ukoliko nije metastatskog porijekla, naziva se Staufferov sindrom (Chuang i sur., 1997). Ako je prisutna, vezana je uz groznicu, gubitak tjelesne težine i iscrpljenost, a njena je pojava vjerojatno rezultat tumorske produkcije različitih citokina (Chang i sur., 1992). Kod 15 % pacijenata s uznapredovalim RCC je prisutna hiperkalcemija, a ona može biti posljedica litičkog učinka koštanih metastaza ili povećane produkcije prostaglandina koji promoviraju resorpciju kosti (Brereton i sur., 1974).

Među mogućim hematološkim simptomima se pojavljuju eritrocitoza i trombocitoza. Eritrocitoza je prisutna kod svakog petog pacijenta s uznapredovalom RCC te je posljedica povećane produkcije eritropoetina (Da Silva i sur., 1990). S druge strane, trombocitoza je iznimno rijetka, no uglavnom se povezuje s lošom prognozom (Symbas i sur., 2000), a mehanizam njene povezanosti s RCC nije do kraja razjašnjen.

## 1.3. DIJAGNOZA I STUPNJEVANJE KARCINOMA BUBREŽNIH STANICA

Kliničke upute za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka bubrega (Petković i sur., 2012) su smjernice koje se koriste u Republici Hrvatskoj za obradu pacijenata s RCC, a nalažu kako se dijagnoza RCC postavlja na temelju patohistološke potvrde bolesti iz reseciranog tkiva, bioptata ili iznimno temeljem citološke punkcije. Patohistološki nalaz bi trebao sadržavati histološki tip tumora, stupanj zloćudnosti (gradus tumora), veličinu primarnog tumora,

evaluaciju resekcijskih rubova, status bubrežne vene i bubrežne kapsule, navesti zahvaćenost drugih organa ili struktura, broj i status pregledanih limfnih čvorova te udaljenost tumora od reznih rubova kod parcijalne nefrektomije.
Jedan od najznačajnijih prognostičkih čimbenika kod karcinoma bubrežnih stanica je histopatološki sustav stupnjevanja nuklearnog gradusa po Fuhrmanovoj (Fuhrman i sur., 1982), koji se temelji na izgledu jezgara stanica tumorskog tkiva:

-gradus I – okrugle i uniformne jezgre, do 10 μm; nukleoli odsutni ili neprimjetni
-gradus II – jezgre nepravilnih oblika, lobuliranje, do 15 μm; nukleoli prisutni
-gradus III – jezgre vrlo nepravilnih oblika, do 20 μm; nukleoli veliki i uočljivi
-gradus IV – jezgre bizarnih oblika, preko 20 μm, nukleoli veliki i uočljivi

Viši se gradus veže uz lošiju prognostičku skupinu.
Ovdje je potrebno napomenuti kako se u zadnje 3 godine sustav stupnjevanja nuklearnog gradusa prema Fuhrmanovoj mijenja stupnjevanjem nuklearnog gradusa prema WHO/ISUP klasifikaciji (Moch i sur., 2016).
Nadalje, kod dijagnoze valja primijetiti i zabilježiti moguće postojanje sarkomatoidne diferencijacije tumora, jer, makar ona ne predstavlja zaseban histološki podtip karcinoma bubrežnih stanica, ukazuje na agresivan tijek bolesti (Nanus i sur., 2004).
Najvažniji notacijski sustav koji dobro opisuje stadij karcinoma jest TNM klasifikacijski sustav (Denoix, 1946), a koristi se za klasifikaciju svih histoloških varijanti karcinoma bubrežnih stanica. Slovo T opisuje veličinu primarnog tumora te možebitnu invaziju u okolno tkivo, slovo N opisuje uključenost regionalnih limfnih čvorova, a slovo M opisuje udaljene metastaze.
Stadiji karcinoma određeni ovim sustavom su podrobnije opisani u Tablici 1, a prema trenutno aktualnoj osmoj verziji TNM klasifikacijskog sustava (Brierley i sur., 2017). Ukratko, tumori prisutni isključivo u bubregu se klasificiraju kao T1 ili T2, ovisno o njihovoj veličini. Tumori koji se šire u bubrežnu venu ili njene ogranke, kanalni sustav ili okolno masno tkivo, no ne prelaze bubrežnu fasciju prilikom širenja, se klasificiraju kao T3. T4 tumori su oni koji prilikom širenja prelaze bubrežnu fasciju, a tu su uključeni i oni koji ulaze u istostranu nadbubrežnu žlijezdu. Invazija u limfne čvorove i postojanje regionalnih metastaza se jednostavno klasificiraju kao prisutni ili odsutni. Nakon što se T, N i M kategorije ustanove, njihovim

očitavanjem se može utvrditi stadij uznapredovalosti karcinoma bubrežnih stanica, koji opisuje prognozu (što je stadij viši, prognoza je lošija). Utvrđivanje stadija je podrobnije opisano u Tablici 2.

*Tablica 1.TNM klasifikacija karcinoma bubrežnih stanica (prema osmoj verziji TNM klasifikacijskog sustava, Brierley i sur., 2017.)*

| PRIMARNI TUMOR (T) | |
|---|---|
| **T kategorija** | **T kriterij** |
| TX | Primarni tumor se ne može evaluirati |
| T0 | Nema dokaza o primarnom tumoru |
| T1 | Tumor ≤ 7 cm, ograničen na bubreg |
| T1a | Tumor ≤ 4 cm, ograničen na bubreg |
| T1b | Tumor > 4 cm, ≤ 7 cm, ograničen na bubreg |
| T2 | Tumor > 7 cm, ograničen na bubreg |
| T2a | Tumor > 7 cm, ≤ 10 cm, ograničen na bubreg |
| T2b | Tumor > 10 cm, ograničen na bubreg |
| T3 | Tumor se širi u krvne žile ili okolno tkivo, no ne prelazi bubrežnu fasciju i ne ulazi u istostranu nadbubrežnu žlijezdu |
| T3a | Tumor se širi u bubrežnu venu i ogranke, kanalni sustav ili okolno masno tkivo, no ne prelazi bubrežnu fasciju |
| T3b | Tumor se širi u donju šuplju venu ispod ošita |
| T3c | Tumor se širi u donju šuplju venu iznad ošita ili u stjenku donje šuplje vene |
| T4 | Tumor prilikom širenja prelazi bubrežnu fasciju (u što je uključena ekstenzija u istostranu nadbubrežnu žlijezdu) |
| REGIONALNI LIMFNI ČVOROVI (N) | |
| **N kategorija** | **N kriterij** |
| NX | Ne može se procijeniti uključenost regionalnih limfnih čvorova |
| N0 | Nema metastaza u regionalne limfne čvorove |
| N1 | Metastaze u regionalne limfne čvorove |
| UDALJENE METASTAZE (M) | |
| **M kategorija** | **M kriterij** |
| M0 | Udaljene metastaze nisu prisutne |
| M1 | Udaljene metastaze prisutne |

*Tablica 2.Utvrđivanje stadija karcinoma bubrežnih stanica prema T, N i M parametrima TNM klasifikacije (prema osmoj verziji TNM klasifikacijskog sustava, Brierley i sur., 2017.)*

| **T** | **N** | **M** | **Stadij** |
|---|---|---|---|
| T1 | N0 | M0 | I |
| T1 | N1 | M0 | III |
| T2 | N0 | M0 | II |
| T2 | N1 | M0 | III |
| T3 | NX, N0 | M0 | III |
| T3 | N1 | M0 | III |
| T4 | Bilo koji N | M0 | IV |
| Bilo koji T | Bilo koji N | M1 | IV |

## 1.4. PATOHISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE KARCINOMA BUBREŽNIH STANICA

Podvrste karcinoma bubrežnih stanica su se nekoć klasificirale isključivo prema tipu njihovih stanica i obrascima njihovih razvoja, no današnja je sistematika drukčije oblikovana kako bi precizno prikazala njihovu morfologiju, rast, stanice podrijetla te njihovu molekularnu i histokemijsku osnovu, što čini aktualna WHO klasifikacija (Moch i sur., 2016). Tako se po njoj kao podvrste karcinoma bubrežnih stanica definiraju:

- svijetlostanični karcinom bubrežnih stanica
- multilokularna cistična renalna neoplazma niskog malignog potencijala
- papilarni karcinom bubrežnih stanica
- karcinom bubrežnih stanica udružen s nasljednom lejomiomatozom
- svijetlostanični papilarni karcinom bubrežnih stanica
- kromofobni karcinom bubrežnih stanica
- karcinom sabirnih kanalića
- medularni bubrežni karcinom
- translokacijski karcinomi bubrežnih stanica
- sukcinat dehidrogenaza-deficijentni karcinom bubrežnih stanica
- mucinozni tubularni karcinom bubrežnih stanica

- karcinom bubrežnih stanica povezan sa stečenom cističnom bolešću
- neklasificirani karcinom bubrežnih stanica

Međutim, od svih navedenih, po pojavnosti među oboljelima i po važnosti u diferencijalnoj dijagnozi prednjače sljedeći podtipovi karcinoma bubrežnih stanica (Patard i sur., 2005):

- svijetlostanični karcinomi (75-85% slučajeva)
- papilarni karcinomi (10-15% slučajeva)
- kromofobni karcinomi (5-10% slučajeva)
- karcinomi sabirnih kanalića (iznimno rijetki, do 3% slučajeva)
- neklasificirani i ostali (manje od 5% slučajeva)

Ti su podtipovi podrobnije opisani u daljnjem tekstu.

### 1.4.1. Svijetlostanični karcinomi (CCRCC)

Svijetlostanični karcinomi (eng. *clear cell renal cell carcinoma*, CCRCC) nastaju iz stanica proksimalnih kanalića (Presti i sur., 1991). Makroskopski gledano, mogu biti solidni, a rjeđe su cistični. S histološke strane, karakteriziraju ih stanice svijetle citoplazme (koja je takva zbog visokog sadržaja lipida), s lako uočljivom staničnom membranom, te okruglom ili ovalnom jezgrom i različito vidljivim nukleolima ovisno o gradusu tumora (Slika 1A). Pojavljuju se sporadično, no također su i specifično vezani uz von Hippel-Lindauovu bolest. Prognoza je lošija kod pacijenata s dijagnosticiranim CCRCC karcinomom visokog nuklearnog gradusa ili prisutnom sarkomatoidnom diferencijacijom, a povoljnija kod rjeđe multilokularne varijante cističnog oblika (u usporedbi s ostalim varijantama CCRCC karcinoma) (Weiss i sur., 1995).
Kako je CCRCC karcinom najčešći podtip karcinoma bubrežnih stanica, provedena su mnogobrojna istraživanja kojima je cilj bio otkriti moguće genetske promjene u njegovoj podlozi. Tako su, primjerice, identificirane sljedeće kromosomske aberacije kod pacijenata s CCRCC karcinomom: gubitak 3p dijela kromosoma (koji sadrži VHL gen), dodatak na 5q dijelu

kromosoma, parcijalni gubitak 14q dijela kromosoma, gubitak 8p dijela kromosoma i tako dalje (Beroukhim i sur., 2009).

### 1.4.2. Papilarni karcinomi (PRCC)

Papilarni karcinomi bubrežnih stanica (eng. *papillary renal cell carcinoma*, PRCC) obuhvaćaju oko 15% svih slučajeva raka bubrega, a mogu se podijeliti na papilarne karcinome tipa 1 i tipa 2, a s obzirom na svoja patohistološka obilježja. Naime, tip 1 i tip 2 papilarnog karcinoma se razlikuju, kako u kliničkim posebnostima, tako i u genetskim abnormalnostima koje ih uzrokuju. Potječu iz stanica proksimalnih kanalića, no morfološki i genetički se uvelike razlikuju od CCRCC, čije je podrijetlo identično (Linehan i sur., 2016).

Papilarne karcinome bubrežnih stanica tipa 1 karakteriziraju papile prekrivene jednostrukim ili dvostrukim slojem malih kuboidnih stanica, oskudne citoplazme. Obično se prezentiraju kao bolest u prvom ili drugom stadiju, a prognoza je uglavnom povoljna (Durinck i sur., 2015). Većina lezija tipa 1 je sporadična, no u nasljednom obliku ove bolesti su uočene mutacije MET gena (Linehan i sur., 2016).

Papilarne karcinome bubrežnih stanica tipa 2 karakteriziraju papile prekrivene velikim, eozinofilnim stanicama, poredane nepravilno ili pseudostratificirano (Slika 1B). Ovaj se karcinom uvelike povezuje s agresivnim tumorima trećeg ili četvrtog stadija, a prognoza je uglavnom loša. Nadalje, neki tumori s ovom morfologijom se uočavaju u bolesnika s nasljednom lejomiomatozom, i u tim je slučajevima njihova pojava uzrokovana mutacijom gena za fumarat hidratazu (Durinck i sur., 2015).

### 1.4.3. Kromofobni karcinomi (CHRCC)

Histološki gledano, kromofobni su karcinomi (eng. *chromophobe renal cell carcinoma*, CHRCC) sastavljeni od nakupina stanica s bogatom svijetlom ili eozinofilnom citoplazmom, koje su tamnije od onih viđenih u svijetlostaničnih karcinoma i uglavnom solidne strukture (Slika 1C). Nisu bogati lipidima i glikogenom, što je karakteristika mnogih karcinoma bubrežnih stanica, a potječu od interkalirajućih stanica sabirnih kanalića (Thoenes i sur., 1988).

Kod kromofobnih je karcinoma niži rizik od progresije bolesti i smrti (u usporedbi s ostalim karcinomima bubrežnih stanica), a razlog tome može biti taj što se češće dijagnosticiraju u nižim stadijima (Klatte i sur., 2008).
Stanice kromofobnih karcinoma imaju hipodiploidni broj kromosoma, a u njihovoj su genetičkoj podlozi prisutne brojne kromosomske abnormalnosti, primjerice različite kombinacije gubitaka kromosoma 1, 2, 6, 10, 13, 17 ili 21 (Speicher i sur., 1994).

### 1.4.4. Karcinomi sabirnih kanalića

Makar su karcinomi sabirnih kanalića (Bellinijeva kanala) jako rijetki, uglavnom se pojavljuju kod mlađih bolesnika i iznimno su agresivni (Wright i sur., 2009). Za njih su karakteristične stanice vrlo visokog gradusa s eozinofilnom citoplazmom (Slika 1D). Obilna je hematurija jedan od najčešćih simptoma u zahvaćenih pacijenata te se ovi karcinomi često dijagnosticiraju u uznapredovaloj (T3/T4) ili metastatskoj fazi, a uočene su i sarkomatoidne varijante (Wright i sur., 2009).
U ovoj skupini, među ostalim, valja istaknuti i postojanje medularnog karcinoma, visoko agresivne varijante karcinoma sabirnih kanalića, koji se često dovodi u vezu s mladim bolesnicima, ujedno i nositeljima gena za srpastu anemiju (Wright i sur., 2009).
Karcinomi sabirnih kanalića se još uvijek ne povezuju s obrascima nekih specifičnih genetskih abnormalnosti.

### 1.4.5. Translokacijski karcinomi

Translokacijski su karcinomi posebna varijanta karcinoma bubrežnih stanica, a na razini genetskih čimbenika su povezani s fuzijom TFE3 gena s mnogim drugim genima, primjerice ASPL i PRCC (Malouf i sur., 2011). Pojavljuju se u mnogo mlađoj dobi u usporedbi s ostalim karcinomima bubrežnih stanica, a njihova je pojava uočena kod djece koja su primala kemoterapiju za maligne ili autoimune bolesti (Malouf i sur., 2011).

Neka novija istraživanja su dokazala jedinstvenu gensku ekspresiju u podlozi translokacijskog karcinoma (u usporedbi s ostalim RCC tipovima) s posebnim spektrom mutacija, među kojima su najčešće one u genima odgovornima za remodeliranje kromatina (Malouf i sur., 2011).

### 1.4.6. Onkocitomi

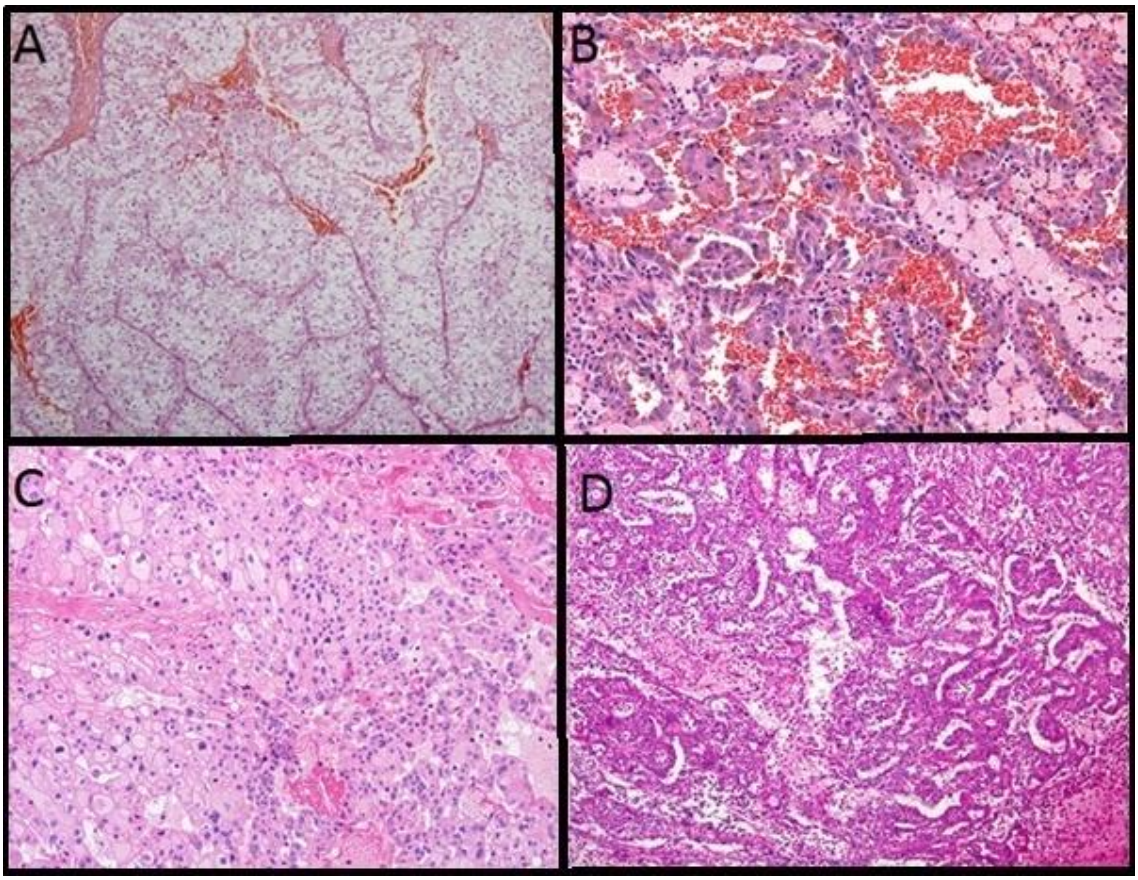
Makar su onkocitomi u potpuno drukčijoj kategoriji tumora bubrega (ne spadaju u skupinu karcinoma bubrežnih stanica), valja ih ovdje navesti zbog čestih dijagnostičkih pogrešaka u vidu njihove slučajne zamjene s RCC.

Bubrežni su onkocitomi rijetki, a sastoje se od nakupina onkocita, velikih, dobro diferenciranih neoplastičnih stanica, eozinofilne granularne citoplazme koja potječe od velikog broja mitohondrija (Lieber, 1990). Poput kromofobnih karcinoma, potječu od interkalirajućih stanica sabirnih kanalića, a uglavnom se pojavljuju unilateralno (Kuroda i sur., 2003).

Razlikovanje onkocitoma od tipičnih karcinoma bubrežnih stanica može biti teško, pa je tako jedna studija pokazala da su oko 5% svih solidnih tumora dijagnosticiranih kao karcinomi bubrežnih stanica možda bili onkocitomi (Lieber, 1990).

Bubrežni se onkocitomi gotovo uvijek ponašaju benigno, makar je brzina njihovog rasta usporediva s karcinomima bubrežnih stanica. I pri većim dimenzijama su oštro ograničeni, rijetko infiltriraju okolnu mast ili rastu unutar krvnih žila te ne metastaziraju (Kuroda i sur., 2003).

Heterogenost bubrežnih onkocitoma je najbolje uočena prilikom njihovih kromosomskih analiza, a primijećeni su, primjerice, kombinirani gubici kromosoma 1 i Y, gubitak 14 q dijela kromosoma i tako dalje (Kuroda i sur., 2003).




*Slika 1.Mikroskopski prikaz histoloških tipova karcinoma bubrežnih stanica; A-svijetlostanični karcinom; B-papilarni karcinom; C-kromofobni karcinom; D-karcinom sabirnih kanalića.*

## 1.5. LIJEČENJE KARCINOMA BUBREŽNIH STANICA

Terapija karcinoma bubrežnih stanica je jasno uvjetovana pravilnom dijagnozom bolesti, po kojoj se uspostavlja plan liječenja, a odluku o liječenju donosi multidisciplinarni tim temeljem pažljivog kliničkog opisa stadija bolesti, dobi bolesnika, histološkog tipa tumora, sijela metastatske bolesti i procjene rizika kod pacijenata s metastatskom bolešću (Petković i sur., 2012). Čimbenici kratkog preživljenja bolesnika s metastatskom bolešću (Petković i sur., 2012) su:

- Karnofski indeks (pokazatelj općeg tjelesnog stanja) manji od 70 %
- 2 ili više metastatskih sijela
- visoka razina LDH (razina više od 1,5 puta veća od normalne)
- visoka razina serumskog kalcija (iznad 2,5 mmol/)
- niska razina serumskog hemoglobina
- vrijeme kraće od godinu dana od vremena postavljanja dijagnoze bolesti do potrebe za sistemskim liječenjem

Bolesnici se prema navedenim čimbenicima dijele u tri skupine; povoljna skupina (bez čimbenika rizika, medijan preživljenja 30 mjeseci), srednja skupina (1-2 čimbenika rizika, medijan preživljenja 14 mjeseci), nepovoljna skupina (3 ili više čimbenika rizika, medijan preživljenja oko 6 mjeseci). Ova je kategorizacija važna prilikom dogovora o izboru terapije za pacijente s RCC (Ko i sur., 2015).
Smjernice za liječenje karcinoma bubrežnih stanica se razlikuju primarno ovisno o tome je li bolest lokalizirana ili uznapredovala.

### 1.5.1. Liječenje lokalizirane bolesti

Kod bolesnika kod kojih je karcinom resektabilan te po TNM klasifikaciji u I, II ili III stadiju, preporučuje se kirurško odstranjivanje (nefrektomija) kao prvi izbor tretiranja (Petković i sur., 2012). Nefrektomija može biti radikalna (odstranjuje se cijeli bubreg s okolnim masnim tkivom) ili parcijalna (kod koje se uklanja isključivo tumor, a ostatak bubrega se očuva).
Radikalna nefrektomija je najčešća tehnika odstranjivanja tumora te je i preporučena kada postoji dokaz o invaziji tumora u bubrežnu venu ili okolno masno tkivo.
Parcijalna nefrektomija je alternativa za manje tumore, te je posebice korisna kod bolesnika s obostranim ili multiplim lezijama ili kod pacijenata s povećanim rizikom od pojave još jednog primarnog tumora. Također se preporuča u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega (Rendon i sur., 2000).

Alternative kod starijih bolesnika i bolesnika sa značajnijim komorbiditetima su neke od ablativnih tehnika (npr. krioablacija ili radiofrekventna ablacija), a aktivno nadziranje bolesti je jedna od opcija kod pacijenata s malim, asimptomatskim lezijama (Lamb i sur., 2004).
Ne postoje konkretni dokazi o korisnosti adjuvantnog korištenja kemoterapeutika nakon potpune resekcije lokaliziranog karcinoma bubrežnih stanica (imunoterapija, inhibitori VEGF, mTOR inhibitori) (Ravaud i sur., 2016). Međutim, mogu se primjenjivati u kontekstu službenih kliničkih ispitivanja.

### 1. 5. 2. Liječenje uznapredovale bolesti s naglaskom na svijetlostanični karcinom

S obzirom da se CC karcinom bubrežnih stanica susreće najčešće od svih podtipova karcinoma bubrežnih stanica, valja posebno opisati opće smjernice za njegovu terapiju, kako u prvoj, tako i u drugoj liniji. Sve u daljnjem tekstu navedene smjernice su u skladu s onima koje navodi Europski urološki savez (European Association of Urology, EAU) (Powles i sur., 2017).
Kod bolesnika s metastatski uznapredovalom bolešću (a koji su kandidati za imunoterapiju) se prije uvođenja imunoterapeutika (lijekova koji putevima stanične signalizacije induciraju imunosni odgovor na tumore) preporuča smanjivanje mase tumora nefrektomijom, kada je to opravdano.
Kod bolesnika kategoriziranih u srednju ili nepovoljnu skupinu s obzirom na prisutnost i brojnost čimbenika rizika se preporučuje korištenje kombinacije imunoterapeutika nivolumaba i ipilimumaba. Alternative u slučaju nedostupnosti ove kombinacije su monoterapija nivolumabom ili antiangiogena terapija (lijekovi koji inhibicijom VEGF receptora blokiraju rast novih krvnih žila tumora).
Kod bolesnika kategoriziranih u povoljnu skupinu s obzirom na prisutnost i brojnost čimbenika rizika se preporučuje antiangiogena terapija (u kojoj bi prednost trebali imati pazopanib, sunitinib ili kabozantinib). Ostale opcije uključuju kombinaciju imunoterapeutika (nivolumab i ipilimumab), monoterapiju nivolumabom, visoke doze interleukina 2 (IL-2) ili promatranje bolesti kod bolesnika u povoljnoj skupini kod kojih bolest sporo napreduje.
Kod bolesnika kod kojih je bolest u progresiji nakon primjene imunoterapeutika, kao druga linija liječenja se preporuča antiangiogena terapija (kabozantinib, aksitinib, sunitinib ili pazopanib), a

kod bolesnika kod kojih je bolest u progresiji nakon primjene antiangiogenika, preporuča se primjena kombinacije nivolumaba i ipilimumaba, monoterapija nivolumabom ili zamjena jednog antiangiogenika drugim, nekorištenim.
Ako je bolest u progresiji i nakon korištenja druge linije terapije, preporučuje se uvođenje alternativnog antiangiogenika. To mogu biti (ako već nisu korišteni) aksitinib ili kabozantinib, a moguća je i kombinacije lenvantiniba i mTOR inhibitora everolimusa (koji blokira mTOR protein kinazu, odgovornu za regulaciju staničnog metabolizma, rasta i proliferacije).
U slučajevima uznapredovalog karcinoma bubrežnih stanica koji nije CCRCC (primjerice, u stadiju IV po TNM klasifikaciji), preporuča se antiangiogena terapija. Ako se specifično radi o karcinomu sabirnih kanalića, prednost se daje citotoksičnoj terapiji.

### 1. 5. 3. Sunitinib

Sunitinib je kao citostatik jedan od najznačajnijih predstavnika antiangiogenih terapeutika, a ističe se po tome što je kroz zadnjih desetak godina uz sve ostale sebi slične i konkurentne spojeve uspio ostati značajan lijek za terapiju metastatskog karcinoma bubrežnih stanica, uglavnom kao prva linija liječenja (Powles i sur., 2017). Osim navedene indikacije, indiciran je i za terapiju metastatskog gastrointestinalnog stromalnog tumora te metastatskih neuroendokrinih tumora gušterače (www.ema.europa.eu).
Po svom mehanizmu djelovanja spada u skupinu niskomolekularnih neselektivnih inhibitora receptorskih tirozin kinaza, dakle ispoljava svoj učinak djelujući na razini stanične signalizacije. Ono što je najznačajnije jest da, među ostalim, inhibira receptore čimbenika rasta izvedenog iz trombocita (PDGF-R) i receptore za vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF-R). Navedeni čimbenici igraju važnu ulogu u rastu i proliferaciji tumorskih stanica, kao i u angiogenezi tumora, a istovremena inhibicija njihovih receptora smanjuje vaskularizaciju tumora i pokreće apoptozu tumorskih stanica, što u konačnici teoretski rezultira tumorskom regresijom (Mendel i sur., 2003). Među ostalim receptorima koje sunitinib inhibira valja istaknuti CD117 receptor (Hartmann i Kanz, 2008), čija je neprimjerena aktivacija jedan od glavnih okidača gastrointestinalnog stromalnog tumora.

S obzirom da sunitinib djeluje neselektivno, na mnogobrojne receptore, ta neselektivnost dovodi do mnogih nuspojava uzrokovanih njegovom primjenom, npr. pojavu akralnih eritema, stomatitisa i slično. Među ostalim čestim nuspojavama uzrokovanim sunitinibom su umor, proljev, hipertenzija, mučnina i žuto obojenje kože. Kod mnogih je RCC pacijenata potrebno smanjiti dozu sunitiniba ili promijeniti režim njegovog doziranja kako bi se smanjio rizik od neželjenog toksičnog učinka (Hartmann i Kanz, 2008).

Uobičajeno doziranje sunitiniba u terapiji karcinoma bubrežnih stanica je 50 miligrama peroralno svaki dan kroz 4 tjedna, nakon čega slijedi 2 tjedna odmora (tzv. 4/2 shema), što sačinjava jedan ciklus primanja sunitiniba (www.ema.europa.eu).

Prije nego što su inhibitori receptorskih tirozin kinaza korišteni u terapiji metastatskog karcinoma bubrežnih stanica, koristili su se uglavnom interferon alfa i interleukin-2, čija je efektivnost bila niska. Sunitinib je otkrila i sintetizirala američka biotehnološka organizacija SUGEN, čija su istraživanja bila uvelike usmjerena na inhibitore receptorskih tirozin kinaza. Koncept za sintezu je bio oponašatelj ATP-a koji bi se mogao natjecati s ATP-om za vezanje na katalitičko mjesto receptorske tirozin kinaze (Schlessinger, 2005). Sunitinib je konačno odobrila FDA 2006 za liječenje karcinoma bubrežnih stanica i gastrointestinalnog stromalnog tumora (US Food and Drug Administration, 2006). Patentirao ga je Pfizer kao Sutent, a u Republici Hrvatskoj je osim Sutent-a prisutan i Plivin generik Sunitinib Pliva (www.halmed.hr).

## 2. CILJEVI

Ovim se radom žele ispitati kliničke i patološke karakteristike bolesnika liječenih sunitinibom. Temeljem dobivenih podataka pokušat će se za ispitivanu skupinu definirati najčešći klinički i patološki čimbenici koji upućuju na dobar, odnosno loš odgovor na terapiju.

## 3. MATERIJALI I METODE

U rad su uključeni bolesnici s metastatskim karcinomom bubrega liječeni sunitinibom, a obrađivani su ambulantno i/ili bili hospitalizirani u KBC Zagreb u razdoblju od 1.7. 2010. do 30. 6. 2016. godine.

U analizi su korišteni podaci Odjela za urogenitalne tumore Klinike za onkologiju te Kliničkog zavoda za patologiju KBC Zagreb.

Analizirani su osnovni demografski podaci bolesnika, patohistološke karakteristike te klinički tijek i način liječenja. Od demografskih podataka korišteni su spol bolesnika i dob pri postavljanju dijagnoze karcinoma bubrega.

Patohistološki materijal korišten za postavljanje dijagnoze je uključivao bioptičke uzorke tumora dobivene ultrazvukom ili CT vođenom punkcijom tumorski promijenjenog bubrega, uzorke dobivene parcijalnom ili radikalnom nefrektomijom te bioptičke uzorke metastaza primarnih tumora bubrega.

Patološki podaci su uključivali veličinu tumora, histološki tip, nuklearni gradus te prisutnost sarkomatoidne komponente. Histološki tip tumora je određen prema trenutno važećoj klasifikaciji tumora bubrega, preporučenoj od strane svjetske zdravstvene organizacije (Moch i sur., 2016).

Za uzorke dobivene biopsijom određen je samo histološki tip tumora i prisutnost sarkomatoidne komponente, dok je veličina tumora određena na temelju rezultata utrazvučne pretrage ili nalaza radioloških pretraga (CT i MR).

Prema veličini primarnog tumora, bolesnici su podijeljeni u skupine s tumorom manjim od 4 cm; tumor od 4-7 cm; tumor 7-10 cm te tumor veći od 10 cm.

Za tumore dokazane u kirurškom materijalu (parcijalna ili radikalna nefrektomija), određen je pTNM stadij ovisno o veličini, statusu limfnih čvorova i prisustvu udaljenih metastaza u trenutku dijagnoze (Brierley i sur., 2017).

Dodatni klinički podaci uključivali su vrijeme proteklo od dijagnoze do pojave metastaza i lokalizaciju metastaza (određeno na temelju radioloških nalaza), način liječenja te preživljenje bolesnika.

Najčešća mjesta metastatskih tumora su posebno navedena u tekstu (numerički i postotkom) te slikovno, a manje česta mjesta su navedena u tekstu i slikovno u grafičkom prikazu označena pod “ostale” lokalizacije.
Bolesnici su podijeljeni u skupine u ovisnosti jesu li liječeni isključivo sunitinibom ili su u liječenju nakon sunitiniba korišteni i drugi lijekovi, odnosno druge metode liječenja (radioterapija).
Vrijeme liječenja sunitinibom je prikazano u nekoliko skupina: manje od godinu dana; 1-2 godine; 2-3 godine; 3-4 godine; 4-5 godina i više od 5 godina.
U slučaju promjene terapije navedeno je generičko ime novog lijeka i broj bolesnika s izmijenjenom terapijom.
Za preminule bolesnike, vrijeme od dijagnoze do smrtnog ishoda je prikazano u razdobljima od godine dana kako slijedi: manje od godinu dana; 1-2 godine; 2-3 godine; 3-4 godine; 4-5 godina itd. Bolesnici preživjeli više od 9 godina prikazani su zajedno.

Dobiveni numerički rezultati prikazani su u apsolutnom broju i postotku, te u slučaju dobi prilikom dijagnoze RCC dodatno i u obliku aritmetičke sredine odnosno medijana.
Rezultati su prikazani tablično te u obliku grafičkih prikaza.

# 4. REZULTATI I RASPRAVA

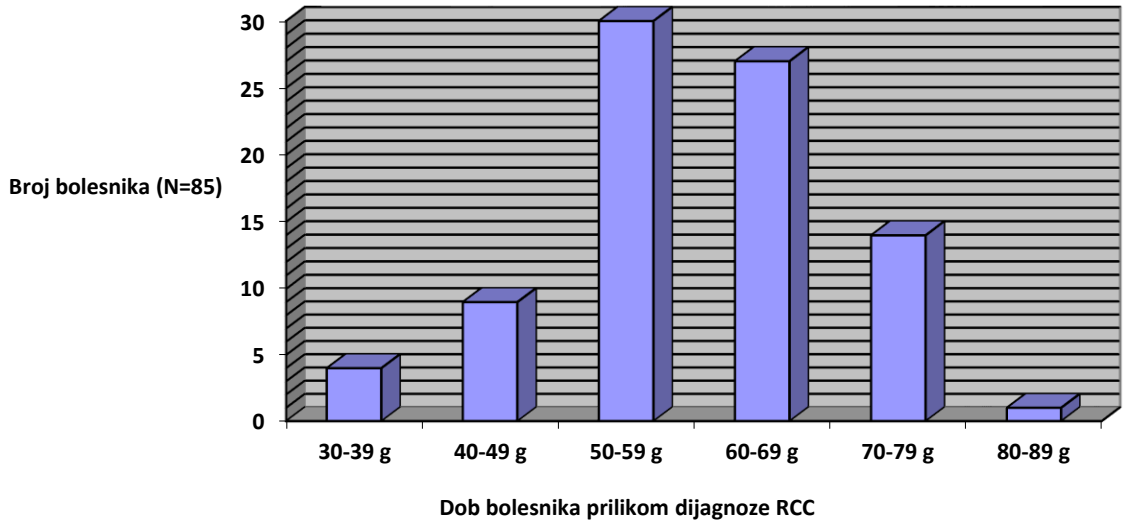
## 4.1. REZULTATI

Uzevši u obzir evidentirani broj bolesnika s metastatski uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica koji su primali sunitinib te njihove karakteristike, navest će se, te detaljnije opisati i objasniti iz tih karakteristika oformljeni podaci. U razdoblju 2010.-2016. u KBC Zagreb je ukupno obrađen i sunitinibom liječen 91 bolesnik s metastatskim RCC, no s obzirom da neki od podataka nisu bili dostupni za sve bolesnike, dodatna analiza je učinjena na uzorku od 85 bolesnika.

### 4.1.1. Dob i spol bolesnika

Za početak, ukoliko se promatra spol bolesnika uključenih u rad, od ukupnog broja bolesnika (85) koji su zbog metastatskog RCC u navedenom razdoblju primali sunitinib, 62 (72,94%) su bili muškarci, a 23 (27,06%) žene. Drugim riječima, među liječenim bolesnicima odnos muškaraca prema ženama isnosio je 2,7:1.

Što se tiče dobi, prilikom postavljanja dijagnoze karcinoma bubrežnih stanica najmlađi bolesnik je imao 33 godine, a najstariji 80 godina, (aritmetička sredina 58,81 godina; medijan 59 godina). Dobne skupine bolesnika su prikazane pomoću Slike 2, stupaca formiranih po desetljećima životne dobi u kojima su bolesnici bili prilikom dijagnoze RCC.




*Slika 2. Prikaz dobi analiziranih bolesnika prilikom dijagnoze karcinoma bubrežnih stanica*

Iz navedenog se prikaza može iščitati kako je RCC u najvećem udjelu dijagnosticiran kod bolesnika u šestom (30 bolesnika, 35,29%) te u sedmom (27 bolesnika, 31,76%) desetljeću života.

4.1.2. Patološke karakteristike tumora

Podaci o točnoj veličini tumora prilikom dijagnoze RCC bili su dostupni za 31 bolesnika. Sama veličina tumora kretala se od 4 cm do 13 cm (prosječno 7,9 cm). Tablica 3 prikazuje zastupljenost veličine tumora prilikom dijagnoze, a prilagođena je prema graničnim vrijednostima za klasifikacijske podskupine prema TNM klasifikaciji.

*Tablica 3.Zastupljenost tumora određenih veličina prilikom dijagnoze RCC*

| VELIČINA TUMORA | BROJ BOLESNIKA (N=31) |
|---|---|
| 4 cm i manje | 1 bolesnik |
| **> 4 cm, ≤ 7 cm** | **15 bolesnika** |
| **> 7 cm, ≤ 10 cm** | **10 bolesnika** |
| > 10 cm | 5 bolesnika |

Uočava se kako glavnina tumorskih dimenzija prilikom dijagnoza RCC ulazi u rang između 4 cm i 10 cm (uključujući i 10 cm), s 25 od 31, odnosno 80,65% bolesnika.
Za 24 bolesnika bili su dostupni podaci o zabilježenoj pT kategoriji tumorskog TNM klasifikacijskog sustava. Pritom prefiks „p“ označava da je tumorski stadij opisan nakon histopatološke obrade kirurški odstranjenog uzorka. Podaci su podrobnije opisani u Tablici 4.

*Tablica 4. Prikaz zastupljenosti različitih kategorija prema pTNM klasifikacijskom sustavu*

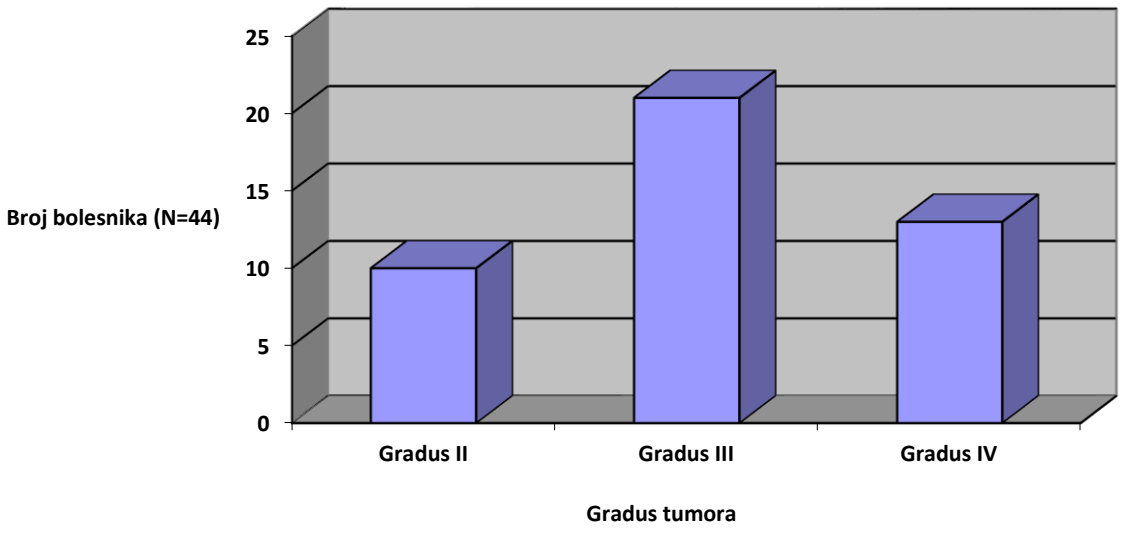
| KATEGORIZACIJA TUMORA NAKON NJEGOVE HISTOPATOLOŠKE OBRADE | BROJ BOLESNIKA S DIJAGNOSTICIRANIM TUMOROM NAVEDENE KATEGORIJE (N=24) |
|---|---|
| pT1b | 1 bolesnik |
| **pT2** | **8 bolesnika** |
| pT3a | 5 bolesnika |
| **pT3b** | **10 bolesnika** |

Primjećuje se kako je kod glavnine bolesnika u ovom relativno malom uzorku bio zastupljen tumor pT3b kategorije (10 od 24 bolesnika, 41,67%), a slijedili su ih tumori pT2 kategorije (8 od 24 bolesnika, 33,33%).

Podaci o histološkom tipu karcinoma bubrežnih stanica od kojih su bolesnici bolovali i boluju, bili su dostupni za 85 ispitanika. Od toga je kod 82 (96,47%) bolesnika dijagnosticiran svijetlostanični karcinom bubrežnih stanica (CCRCC); 76 iz kirurškog materijala te 6 na osnovi analize cilindara tumorskog tkiva.

Kod 3 (3,53%) bolesnika je dijagnosticiran sarkomatoidni neklasificirani karcinom bubrega, slabo diferencirani karcinom s dominantnom sarkomatoidnom slikom i bez jasnih drugih karakteriskika koje bi pomogle u preciznijoj klasifikaciji u specifični histološki tip tumora.

Nadalje, ako se promatra histopatološki sustav stupnjevanja nuklearnog gradusa po Fuhrmanovoj (Fuhrman i sur., 1982), podaci o gradusu tumora su bili dostupni za 44 bolesnika. Zastupljenost gradusa tumora među bolesnicima podrobnije opisuje Slika 3.

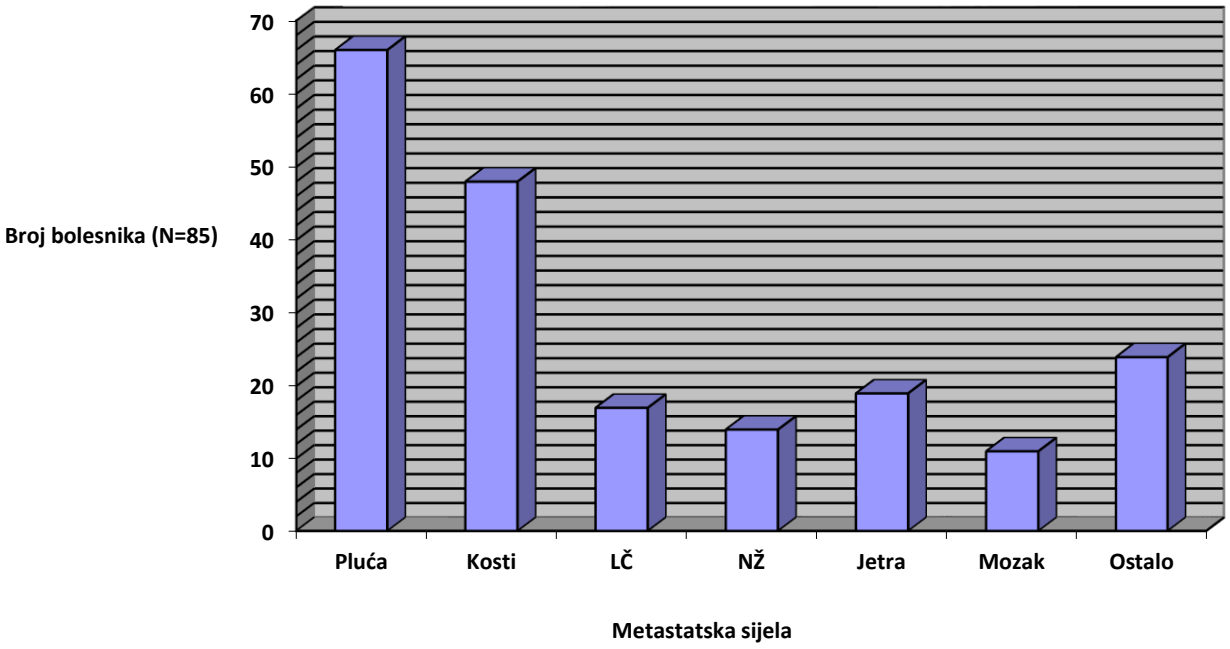



*Slika 3. Prikaz zastupljenosti nuklearnog gradusa po Fuhrmanovoj među bolesnicima s RCC*

Može se vidjeti kako je kod glavnine bolesnika nuklearni gradus bio III (21 bolesnik, 47,73%), po zastupljenosti slijedi gradus IV (13 bolesnika, 29,54%), a zatim gradus II (10 bolesnika, 22,73%).

S obzirom da su svi evidentirani bolesnici bolovali ili boluju od metastatski uznapredovalog karcinoma bubrežnih stanica, navest će se i opisati najčešće prisutna metastatska sijela kod tih pacijenata.

Slika 4 prikazuje zastupljenost pojave metastaza u pojedinim organima kod pacijenata oboljelih od RCC. Posebno je izdvojeno 6 najčešćih sijela, dok ostala rjeđe opisana sijela uključuju metastatski zahvaćenu gušteraču, slezenu, uretru, parotidnu žlijezdu, dijafragmu, medijastinum, jajnik, trbušnu šupljinu, meka tkiva stražnjice, lice i tako dalje.




*Slika 4. Prikaz zastupljenosti metastatskih sijela kod bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica (LČ - limfni čvorovi; NŽ - nadbubrežna žlijezda)*

Može se uočiti da su pluća sa 66 slučajeva (kod 77,65% bolesnika) najčešće metastatsko sijelo kod bolesnika s RCC analiziranih u ovom radu. Dalje redom slijede kosti u 48 slučajeva (56,47%), jetra u 19 (22,35%), limfni čvorovi u 17 (20,00%), nadbubrežna žlijezda u 14 (16,47%) i mozak u 11 slučajeva (12,94%).

Tablica 5 prikazuje vremenski period protekao od dijagnoze RCC do pojave udaljenih metastaza kod ispitanih bolesnika.

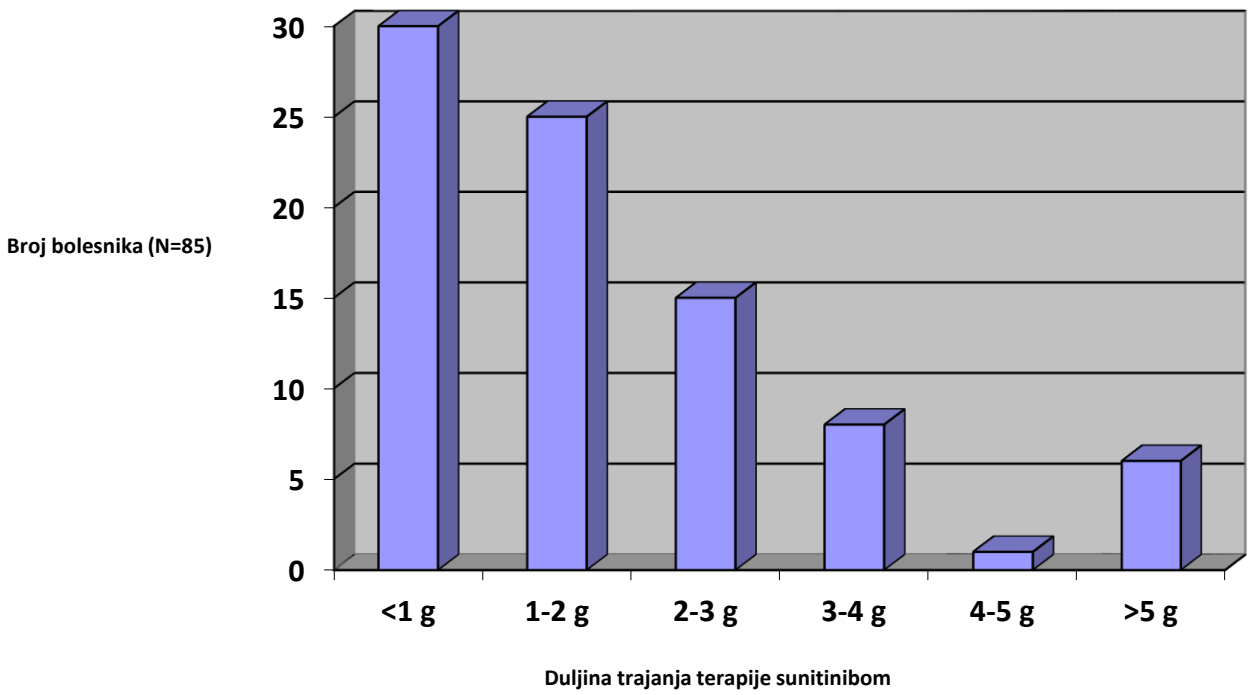
*Tablica 5. Prikaz vremenskog perioda proteklog od dijagnoze RCC do pojave udaljenih metastaza*

| VRIJEME PROTEKLO OD DIJAGNOZE RCC DO POJAVE UDALJENIH METASTAZA | BROJ BOLESNIKA KOD KOJIH SU SE METASTAZE POJAVILE U NAVEDENOM PERIODU (N=85) |
|---|---|
| **Metastaze prisutne prilikom dijagnoze RCC** | **47** |
| <1 g | 11 |
| 1-2 g | 6 |
| 2-3 g | 4 |
| 3-4 g | 3 |
| 4-5 g | 2 |
| >5 g | 12 |

Od analiziranih bolesnika (85), njih je 47 (55,29%) prilikom dijagnoze imalo udaljene metastaze, kod 11 (12,94%) su se metastaze pojavile nakon manje od godine dana od dijagnoze RCC, a kod 12 (14,12%) su se metastaze pojavile tek nakon što je prošlo više od 5 godina od dijagnoze RCC.

4.1.3. Liječenje i preživljenje bolesnika

Slijede podaci o sunitinibu i ostalim terapeuticima korištenim kod bolesnika s metastatskim karcinomom bubrežnih stanica. Za početak, valja opisati trajanje sunitiniba u terapiji, točnije koliko je on dugo korišten kod pojedinih bolesnika, uključujući i bolesnike koji su još uvijek na terapiji, kao i bolesnike kod kojih je on zamijenjen, odnosno ukinut (zbog općeg pogoršanja stanja, smrti, prejako izraženih nuspojava ili uvođenja drugog terapeutika umjesto njega).
Točni podaci o duljini trajanja terapije sunitinibom su podrobnije opisani pomoću Slike 5.




*Slika 5. Duljina trajanja terapije sunitinibom kod bolesnika s metastatski uznapredovalim RCC*

Može se uočiti kako je kod glavnine bolesnika sunitinib u terapiji bio prisutan kraće od 1 godine (30 bolesnika; 35,29%). Između 1 i 2 godine je bio ili je i trenutno prisutan kod 25 bolesnika (29,41%), između 2 i 3 godine kod 15 bolesnika (17,65%), između 3 i 4 godine kod 8 bolesnika (9,41%), između 4 i 5 godina kod 1 bolesnika (1,18%), a dulje od 5 godina kod 6 bolesnika (7,06%). Od toga je na terapiji sunitibom i danas 9 bolesnika (ukupno 10,59%), a od toga ih 3 uzima sunitinib već 3 godine, 3 ih uzima sunitinib već 5 godina, 2 već 6 godina, a 1 pacijent već 8 godina.

Navedenih 9 bolesnika s metastatski uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica koji i danas primaju sunitinib sačinjavaju 47,37% od 19 i danas živih bolesnika analiziranih u ovom radu. Ostalih 10 i danas živih bolesnika primaju redom pazopanib (1 bolesnik; 5,26%), aksitinib (3 bolesnika; 15,79%) i nivolumab (6 bolesnika; 31,58%).

Kod promatranih je bolesnika zamjena sunitiniba drugim terapeutikom bila relativno česta, međutim nerijetko se događalo da i sekundarno uveden terapeutik bude zamijenjen nekim trećim.

Tablica 6 prikazuje koji su terapeutici najčešće korišteni nakon sunitiniba ili uvođeni u terapiju tek kao treća ili četvrta opcija u terapiji.

*Tablica 6. Prikaz korištenja ostalih terapeutika nakon provedene terapije sunitinibom kod bolesnika s metastatskim RCC*

| TERAPEUTIK | BROJ BOLESNIKA KOD KOJIH JE UVEDEN NOVI TERAPEUTIK (N=62) |
|---|---|
| **Sorafenib** | **18 bolesnika** |
| **Everolimus** | **13 bolesnika** |
| Vinblastin | 6 bolesnika |
| Pazopanib | 3 bolesnika |
| **Nivolumab** | **15 bolesnika** |
| Aksitinib | 7 bolesnika |

Analizom podataka uočeno je da su u vremenskom periodu između 2012. i 2016. najčešće zamjene sunitinibu bile sorafenib (kod 18 bolesnika), nivolumab (kod 15 bolesnika) i everolimus (kod 13 bolesnika). Međutim, valja napomenuti kako su sorafenib i everolimus uvelike kao zamjene bili korišteni kod ranije primljenih (u 2012., 2013. i 2014. godini), a nivolumab kod kasnije primljenih (u 2015. i 2016. godini) bolesnika.
Radioterapija je korištena kod ukupno 31 bolesnika (36,47%), i to za liječenje metastaza mozga kod 11 bolesnika, a za liječenje koštanih metastaza kod 20 bolesnika.

Glede podataka koji opisuju preživljenje bolesnika s dijagnosticiranim karcinomom bubrežnih stanica, treba napomenuti da je za analiziranu skupinu vrijeme praćenja iznosilo od 6 do 288 mjeseci. Za 55 bolesnika je točno poznat podatak o smrtnom ishodu. 19 bolesnika je živo s metastatskom bolešću, a 11 bolesnika je izgubljeno iz praćenja.
Tablica 7 prikazuje karakteristike svih ispitanih bolesnika posebno kategorizirajući preminule bolesnike (u vidu vremenskog perioda proteklog od dijagnoze RCC do smrti).

*Tablica 7. Prikaz svih preminulih bolesnika s naglaskom na vremenski period protekao od dijagnoze RCC do smrti*

| VREMENSKO RAZDOBLJE (g) | BROJ UMRLIH U NAVEDENOM VREMENSKOM RAZDOBLJU | BROJ UKUPNO UMRLIH DO KRAJA NAVEDENOG RAZDOBLJA | POSTOTAK OD UKUPNOG BROJA ISPITANIKA (N=85) |
|---|---|---|---|
| <1 | 21 | 21 | 24,71% |
| 1-2 | 14 | 35 | 41,17% |
| 2-3 | 3 | 38 | 44,70% |
| 3-4 | 3 | 41 | 48,23% |
| 4-5 | 2 | 43 | 50,58% |
| 5-6 | 1 | 44 | 51,76% |
| 6-7 | 0 | 44 | 51,76% |
| 7-8 | 3 | 47 | 55,29% |
| 8-9 | 3 | 50 | 58,82% |
| >9 | 5 | 55 | 64,70% |

Može se vidjeti kako je većina preminulih bolesnika (njih 35 od 55) uključenih u ovaj rad preminula u prve 2 godine nakon dijagnoze bolesti.
Podaci o petogodišnjem preživljenju su bili dostupni za 72 bolesnika, od kojih je 28 preživjelo barem 5 godina od dijagnoze RCC, čime stopa petogodišnjeg preživljavanja iznosi 38,89%.

Od ukupno 47 bolesnika koji su prilikom dijagnoze imali udaljene metastaze, za 35 (74,47%) postoji točno poznat podatak o smrtnom ishodu; 5 (10,64%) ih je izgubljeno iz praćenja, a 7 (8,51%) ih je i danas živo. Svi bolesnici u skupini preživjelih manje od godine dana od dijagnoze RCC su bili primarno metastatski. Od primarno metastatskih bolesnika je barem 3 godine doživjelo 7 bolesnika, barem 4 godine 4 bolesnika, barem 5 godina 3 bolesnika, barem 6 godina 2 bolesnika i 1 bolesnik je živ već 8 godina od postavljene dijagnoze. Tablica 8 podrobnije prikazuje karakteristike bolesnika s primarno metastatskim RCC, posebno kategorizirajući preminule bolesnike (u vidu vremenskog perioda proteklog od dijagnoze RCC do smrti).

*Tablica 8. Prikaz svih preminulih bolesnika s primarno metastatskim RCC s naglaskom na vremenski period protekao od dijagnoze RCC do smrti*

| VREMENSKO RAZDOBLJE (g) | BROJ UMRLIH U NAVEDENOM VREMENSKOM RAZDOBLJU | BROJ UKUPNO UMRLIH DO KRAJA NAVEDENOG RAZDOBLJA | POSTOTAK OD UKUPNOG BROJA ISPITANIKA S PRIMARNO METASTATSKIM RCC (N=47) |
|---|---|---|---|
| <1 | 21 | 21 | 44,68% |
| 1-2 | 11 | 32 | 68,08% |
| 2-3 | 2 | 34 | 72,34% |
| 3-4 | 1 | 35 | 74,46% |

Može se vidjeti da je kod bolesnika s prisutnim metastazama prilikom dijagnoze karcinoma bubrežnih stanica preživljenje kraće nego ako se u obzir uzmu svi bolesnici, pa je tako u vremenu kraćem od 1 godine preminuo 21 od ukupno 47 bolesnika s primarno metastatskim RCC (44,68%), a nakon 1-2 godine dodatnih 11 (23,40%, odn. ukupno 68,08%).

### 4.1.4. Karakteristike bolesnika s povoljnim i izrazito lošim ishodom

U konačnici, među bolesnicima treba izdvojiti nekoliko boljih i lošijih slučajeva u kontekstu preživljenja i općeg zdravstvenog stanja. Tako, primjerice, ako se promatra 9 i danas živih bolesnika koji primaju sunitinib, uočava se da je samo 1 od spomenutih bolesnika prilikom dijagnoze RCC imao prisutne udaljene metastaze (loš prognostički čimbenik). Navedeni je bolesnik kasnije dobio metastaze na mozgu, a sunitinib u terapiji prima već 8 godina. Time je taj bolesnik u više kategorija svojevrsna statistička anomalija.

Ukupno gledajući, 7 je muškaraca i 2 žene, a što se tiče dobi prilikom dijagnoze RCC, rangiraju od 49 godina do 67 godina. U bolesnika bez metastaza prilikom dijagnoze, metastaze su se pojavile najranije 1 godinu nakon dijagnoze RCC, a najkasnije 19 godina nakon dijagnoze RCC.

Plućne su metastaze zabilježene kod 8 od 9 navedenih bolesnika, slijede metastaze kostiju, kod 4 od 9 bolesnika. Tumori su veličinama rangirali od 4 do 11 cm, a zabilježeni su tumorski gradusi II, III i IV.

S druge strane, ako se promatra odabranih 9 bolesnika koji su preminuli tek nekoliko mjeseci nakon dijagnoze RCC, odmah se napominje kako je svih 9 prilikom dijagnoze već imalo prisutne udaljene metastaze koje su brzo napredovale, a zahvaćeni su bili pluća, kosti, mozak, jetra, nadbubrežna žlijezda, limfni čvorovi i ostalo, no po zastupljenosti su prednjačili pluća i kosti. Svih 9 u pitanju su muškarci, koji su dobno rangirali od 54 do 75 godina, no treba uzeti u obzir kako je 3 od 9 navedenih bolesnika bilo u osmom desetljeću života prilikom dijagnoze. Ako se promatraju tumorske karakteristike, tumori su veličinama rangirali od 8,2 do 13,5 cm, a zabilježeni su tumorski gradusi III i IV.

## 4. 2. RASPRAVA

Uzevši u obzir službena epidemiološka istraživanja, primjerice, u Sjedinjenim Američkim Državama, koja su promatrala spol bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica, a koja su prikazala omjer muškaraca i žena pacijenata kao 1,5:1, ili za 50% veću incidenciju kod muškaraca (Siegel i sur., 2011.), može se izvući podatak da je među bolesnicima analiziranim u ovom radu omjer muškaraca i žena značajno veći od očekivanog. Razlog tome može biti što je kod muškaraca kasniji razvoj metastaza puno zastupljeniji i izraženiji nego kod žena oboljelih od RCC. To potvrđuje i činjenica da su bolesnici s najkraćim preživljenjem sve redom bili muškarci koji su imali već prisutne udaljene metastaze, a koje su jako brzo napredovale, što se kod bolesnica rijetko susretalo.

Nadalje, ako se promatra dob bolesnika prilikom dijagnoze, navelo se kako je u slučaju obrađenih bolesnika medijan dobi prilikom dijagnoze RCC 59 godina, što je niža dob od one koja se susreće u ostalim epidemiološkim istraživanjima (63-67 godina) (Siemer i sur., 2006). Razloga tome može biti više, a može se svakako spekulirati o intenzivnijem izlaganju dokazanim čimbenicima rizika među tim pacijentima (pušenje, hipertenzija, pretilost i ostali). Međutim,

kako znanje o čimbenicima rizika nije do kraja upotpunjeno, te još nije do kraja poznat jasan utjecaj pojedinih čimbenika i mehanizam njihovog narušavanja staničnog metabolizma, te kako iz dostupnih podataka o pacijentima nisu poznate ostale karakteristike tih pacijenata (životne navike, visina, tjelesna masa itd.), sve ostaje na razini prijedloga i pretpostavki.

Promatrajući karakteristike tumora prilikom njihove dijagnoze, jasno je vidljivo kako je kod velike većine bolesnika liječenih sunitinibom dijagnosticiran CCRCC, a takva je terapija u skladu i logična s aktualnim smjernicama (Powles i sur., 2017), te treba ponovno napomenuti kako je CCRCC i epidemiološki potvrđeno najčešći podtip karcinoma bubrežnih stanica (Patard i sur., 2005).
Za pretpostaviti je da i među tumorima bez jasno navedenog histološkog tipa većinu čini CCRCC, no zbog patohistološke obrade bolesnika u drugim ustanovama ovaj podatak nije bio dostupan. Uz navedeno, bez uvida u originalni PHD nalaz nije bilo moguće precizno navesti pTNM, što objašnjava mali broj bolesnika kod kojih je bilo moguće analizirati i ovaj podatak.

Što se tiče karakteristika tumora glede njihovih dimenzija i tumorskog gradusa, te karakterizacije po TNM klasifikacijskom sustavu, uočena je relativna raznolikost među bolesnicima u svim navedenim parametrima. Međutim, ako se promatraju bolesnici istaknuti po dugotrajnosti, odnosno kratkotrajnosti preživljenja nakon dijagnoze RCC, vidi se kako su u bolesnika koji su preminuli u manje od 1 godine dana nakon dijagnoze tumori većih dimenzija (8,2 do 13,5 cm) i isključivo viših stupnjeva gradusa (III i IV) u usporedbi s ukupnim uzorkom i pogotovo u usporedbi s i danas živim bolesnicima. To jasno potvrđuje činjenicu da veličina tumora i visok tumorski gradus koreliraju s lošijom prognozom, makar treba napomenuti kako su širenje i progresija tumora mogući već i kod manjih tumora (veličine 4 cm), što je bilo vidljivo u podacima o promatranim bolesnicima.

Promatrajući zastupljenost metastaza po organima, vidi se kako su metastatska sijela kod RCC uglavnom pluća i kosti, a slijede ih po učestalosti jetra, limfni čvorovi, nadbubrežna žlijezda, mozak i ostalo. To su podaci koji su očekivani i slažu se sa zabilježenima u znanstvenim istraživanjima (Skinner i sur., 1971).

Kad se analizira duljina preživljenja preminulih bolesnika, uočava se kako je većina doživjela manje od 2 godine nakon dijagnoze RCC (njih 35, odnosno 41,17%), od kojih su 32 bili bolesnici s primarno metastatskim RCC. U slučajevima kada je to bilo moguće izračunati (kod 72 bolesnika) petogodišnje je preživljenje iznosilo 35,89%.

Znajući kako je prisutnost metastaza prilikom dijagnoze karcinoma bubrežnih stanica izrazito loš prognostički čimbenik, očekivano je kako je stopa preživljenja među navedenim bolesnicima iznimno niska, što obrađeni podaci dobro pokazuju. Međutim, iznenađuje činjenica kako je kod 55,29% sveukupno promatranih bolesnika zabilježena prisutnost metastaza prilikom dijagnoze bolesti, što je mnogo više od predviđenog iznosa od 25% (Garnick, 1998). Razloga tome, ponovno, može biti više, a o mnogima se može samo nagađati. Moguće je da je većina bolesnika dugo odgađala odlazak liječniku ili je dijagnostička obrada bila neprimjerena. Moguće je i da su ti bolesnici bili izloženi takvim rizičnim čimbenicima koji su intenzivno potencirali brz razvoj metastaza, no takvi se čimbenici ne mogu jasno izolirati i istaknuti, da bi se pojasnila njihova možebitna odgovornost. Isto tako, moguće je da se radi i o selekciji bolesnika koji su na liječenje upućeni u tercijarni centar (KBC Zagreb) iz manjih ustanova koje zbog ograničenja dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti nisu bile u stanju adekvatno obraditi i liječiti bolesnike s izrazito agresivnim tumorima. Nadalje, ako se promatra korelacija duljine preživljenja nakon dijagnoze RCC i dobi u kojoj je RCC dijagnosticiran, može se uočiti kako stopa preživljenja pada kod bolesnika kod kojih je bolest dijagnosticirana u starijoj životnoj dobi, no postoji previše iznimki za relativno malen uzorak bolesnika kako bi se to potvrdilo kao neprikosnoveno pravilo.

U konačnici, analiziravši dugotrajnost prisutnosti sunitiniba u terapiji jasno se uočava kako je kod velike većine bolesnika sunitinib u terapiji bio prisutan manje od godine dana, no ta činjenica proizlazi iz mnogih čimbenika koji su ju oblikovali, a koji možda mogu baciti sumnju na njegovu sveopću učinkovitost u terapiji. Naime, kod velikog se broja bolesnika, kako je već viđeno, radilo o primarno metastatskom RCC, tako da je kod mnogih bolesnika sunitinib relativno brzo mijenjan drugim terapeuticima čisto iz razloga što njima zapravo niti jedan terapeutik nije mogao pomoći (odnosno, hitre i nagle uzastopne zamjene terapeutika su rađene kao potezi „iz očaja“, kod situacija u kojima nije bilo konkretnog znanja i plana kako na drukčiji način pomoći pacijentu), pa je jedan od često viđenih obrazaca bio taj da je sunitinib nakon par

mjeseci mijenjan sorafenibom, pa onda everolimusom, nakon čega bi slijedio smrtni ishod. Uostalom, od 19 i danas živih bolesnika s metastatskim RCC analiziranih u ovom radu, 9 ih prima sunitinib, dok niti jedan u terapiji nema sorafenib ili everolimus, koji su bili predlagani kao zamjene po nekim starijim smjernicama, dok u današnje vrijeme poprimaju pomalo opsolentan karakter.

Od ostalih se zamjenskih terapeutika svakako ističe nivolumab, koji je u sklopu različitih studija 15 puta uvođen kao zamjena sunitinibu, po sudu autora ponekad i prerano (dok sunitinib još ne bi iskazao svoj potencijalni učinak). Od 19 analiziranih i danas živih bolesnika s metastatskim RCC, 6 ih prima nivolumab, no kako je on relativno nov terapeutik, uvođen u terapiju bolesnika liječenih u KBC Zagreb tek u 2015. i 2016. godini, ne može se već sada procjenjivati njegov značaj i učinkovitost, jer je uzorak bolesnika premali i vremenski period protekao od njegovog uvođenja u terapiju do danas je prekratak (primjerice, nemoguće je odrediti stopu petogodišnjeg preživljavanja kod navedenih bolesnika). Nadalje, sunitinib i nivolumab pripadaju u potpuno različite skupine lijekova u kontekstu njihovog mehanizma djelovanja (sunitinib je antiangiogenik, a nivolumab imunoterapeutik), te se valja podsjetiti da aktualne smjernice Europskog urološkog saveza (Powles i sur., 2017). predlažu korištenje drukčije terapije ovisno o (ne)prisutnosti različitih čimbenika rizika (putem kategorizacije bolesnika u nepovoljnu, srednju i povoljnu skupinu). Nažalost, kako je već ranije navedeno, detaljniji podaci o (ne)prisutnosti čimbenika rizika kod obrađenih bolesnika nisu bili jasnije prikazani, tako da se u ovom radu ne može govoriti o korelaciji učinkovitosti različitih terapeutika ovisno o rizičnim skupinama bolesnika kod kojih su ti terapeutici korišteni.

Doduše, može se govoriti o kliničkim i patološkim karakteristikama bolesnika kod kojih je terapija sunitinibom pokazala učinkovitost, ponajprije promatranjem i danas živih bolesnika koji primaju sunitinib. Kako se sunitinib (i ostali terapeutici) u terapiju kod karcinoma bubrežnih stanica uvode tek po razvoju udaljenih metastaza, sasvim je jasno da su ti terapeutici razvijeni i osmišljeni primarno kako bi riješili problem metastaza. Iz tog razloga valja istaknuti kako je sunitinib najveću učinkovitost pokazao kod pojave plućnih metastaza (pluća primarno metastatsko sijelo kod 8 od 9 i danas živih bolesnika na sunitinibu), dok su koštane metastaze (kao drugo, ukupno gledano, najčešće metastatsko sijelo) kod bolesnika s pozitivnim odgovorom

na terapiju ipak značajno manje zastupljene (koštane metastaze kod tek 3 od 9 i danas živih bolesnika na sunitinibu, prisutne kod većine bolesnika koji su preminuli u roku od manje od 1 godine dana nakon dijagnoze karcinoma bubrežnih stanica). Također, valja istaknuti kako sunitinib nije pokazao učinkovitost kod moždanih metastaza (što nije neočekivano jer priroda takvih metastaza zahtijeva radiokirurško odstranjivanje, postupak koji je provođen kod navedenih bolesnika), ali sve u svemu treba reći kako ni sunitinib (a ni ostali terapeutici) ne mogu pokazati i nisu pokazali učinkovitost kod bolesnika s prisutnim višestrukim metastatskim sijelima u sklopu iznimno brzo napredujuće bolesti.

## 5. ZAKLJUČAK

- Među bolesnicima s metastatski uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica liječenim u KBC Zagreb između 2012. i 2016. godine udio muškaraca u odnosu na žene je općenito značajno viši te viši i u usporedbi s ostalim epidemiološkim istraživanjima.
- Kod analiziranih bolesnika bolest je bila dijagnosticirana u nešto ranijoj dobi od uobičajene predviđene epidemiološkim istraživanjima.
- U analiziranih bolesnika svijetlostanični karcinom bubrežnih stanica je bio najčešće dijagnosticiran tip karcinoma, s uočenom nižom stopom preživljenja u slučajevima većih dimenzija tumora i višeg stupnja gradusa tumora. Po učestalosti metastatskih sijela prednjače pluća i kosti.
- Ukupno i petogodišnje preživljenje analiziranih bolesnika niži su od očekivanih što bi moglo biti uvjetovano prisutnošću udaljenih metastaza prilikom dijagnoze bolesti kod 55,29% bolesnika, što je mnogo više od predviđene epidemiološkim istraživanjima.
- Trend preživljenja bolesnika lagano pada s dobi prilikom koje je karcinom bubrežnih stanica u tih bolesnika dijagnosticiran.
- Sunitinib je kod najvećeg udjela bolesnika bio prisutan manje od 1 godine dana u terapiji zbog uznapredovalog stadija njihove bolesti prilikom uvođenja terapije, kao i zbog zamjenskog uvođenja drugih terapeutika u svrhu određenih znanstvenih istraživanja.
- Sunitinib je pokazao najveću učinkovitost kod bolesnika s niskim brojem metastatskih sijela, kod kojih je bolest relativno sporo napredovala, te u slučaju plućnih metastaza. Sunitinib i ostali terapeutici nisu pokazali značajnu učinkovitost kod pacijenata s prisutnim višestrukim metastatskim sijelima u sklopu brzo napredujuće bolesti.

## 6. LITERATURA


Albiges L, Hakimi AA, Xie W. Body Mass Index and Metastatic Renal Cell Carcinoma: Clinical and Biological Correlations. *J Clin Oncol*, 2016.

Bellocco R, Pasquali E, Rota M. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. *Ann Oncol*, 2012, 23, 2235.

Beroukhim R, Brunet JP, Di Napoli A. Patterns of gene expression and copy-number alterations in von-hippel lindau disease-associated and sporadic clear cell carcinoma of the kidney. *Cancer Res*, 2009, 69, 4674.

Brereton HD, Halushka PV, Alexander RW. Indomethacin-responsive hypercalcemia in a patient with renal-cell adenocarcinoma.*N Engl J Med*, 1974, 291, 83.

Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours (8th ed.). Chichester, Wiley-Blackwel, 2017.

Chang SY, Yu DS, Sherwood ER.Inhibitory effects of suramin on a human renal cell carcinoma line, causing nephrogenic hepatic dysfunction.*J Urol*, 1992, 147, 1147.

Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, O'Corragain OA. The risk of kidney cancer in patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *QJM*, 2015, 108, 205.

Chuang YC, Lin AT, Chen KK. Paraneoplastic elevation of serum alkaline phosphatase in renal cell carcinoma: incidence and implication on prognosis. *J Urol*, 1997, 158, 1684.

Da Silva JL, Lacombe C, Bruneval P. Tumor cells are the site of erythropoietin synthesis in human renal cancers associated with polycythemia. *Blood*, 1990, 75, 577.

Dellavalle CT, Daniel CR, Aschebrook-Kilfoy B. Dietary intake of nitrate and nitrite and risk of renal cell carcinoma in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Br J Cancer* 2013, 108, 205.

Denoix PF. Enquete permanent dans les centres anticancereaux. *Bull Inst Nat Hyg*, 1946, 1, 70-75.

Durinck S, Stawiski EW, Pavía-Jiménez A. Spectrum of diverse genomic alterations define non-clear cell renal carcinoma subtypes. *Nat Genet*, 2015, 47, 13.

Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013, 49, 1374.

Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma.*Am J Surg Pathol*, 1982, 6, 655-663.

Garnick MB. Primary neoplasms of the kidney. U: Therapy in Nephrology and Hypertension: A Companion to Brenner and Rector's the Kidney. Brady HR, Wilcox CS, urednici, Philadelphia, WB Saunders, 1998.

Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma.*Semin Urol Oncol*, 1996, 14, 216.

Gordon SC, Moonka D, Brown KA. Risk for renal cell carcinoma in chronic hepatitis C infection.*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19, 1066.

Halmed, Baza lijekova, http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova, pristupljeno 11. 5. 2018.

Hartmann JT, Kanz L. Sunitinib and periodic hair depigmentation due to temporary c-KIT inhibition. *Arch Dermatol*, 144, 1525–1526.

Hidayat K, Du X, Zou SY, Shi BM. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens,* 2017, 35, 1333.

Kane CJ, Mallin K, Ritchey J. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer,* 2008, 113, 78.

Karami S, Daughtery SE, Schwartz K. Analgesic use and risk of renal cell carcinoma: A case-control, cohort and meta-analytic assessment. *Int J Cancer,* 2016, 139, 584.

Klatte T, Han KR, Said JW, i sur. Pathobiology and prognosis of chromophobe renal cell carcinoma.*Urol Oncol*, 2008, 26, 604.

Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini BI i sur. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol,* 2015, 16, 293-300.

Kuroda N, Toi M, Hiroi M, i sur. Review of renal oncocytoma with focus on clinical and pathobiological aspects.*Histol Histopathol*, 2003, 18, 935.

Lamb GW, Bromwich EJ, Vasey P,Aitchison M. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy--natural history, complications, and outcome.*Urology* 2004, 64, 909.

Lieber MM. Renal oncocytoma: prognosis and treatment. Eur Urol, 1990, 2, 17.

Lindblad P, Mellemgaard A, Schlehofer B. International renal-cell cancer study. V. Reproductive factors, gynecologic operations and exogenous hormones. *Int J Cancer,* 1995, 61, 192.

Linehan WM, Spellman PT, i sur. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma.*N Engl J Med*, 2016, 374, 135.

Malouf GG, Camparo P, Molinié V. Transcription factor E3 and transcription factor EB renal cell carcinomas: clinical features, biological behavior and prognostic factors. *J Urol*, 2011, 185, 24.

Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B. International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer,* 1995, 61, 601.

Mendel DB, Laird AD, Xin X i sur. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res*, 2003, 9, 327-337.

Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, IARC, 2016.

Nanus DM, Garino A, Milowsky MI. Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer,* 2004, 101, 1545-1551.

Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol*, 2005, 23, 2763.

Petković M, Vrdoljak E, Pavlović Ružić I, Belev B, Omrčen T, Ledina D, Tomek R, Ružić B, Šitum M, Pešutić Pisac V. Kliničke upute za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka bubrega. *Liječ Vjesn*, 2012, 134, 5-8.

Pischon T, Lahmann PH, Boeing H. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer,* 2006, 118, 728.

Powles T, Albiges L, Staehler M i sur. Updated European Association of Urology Guidelines Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer.*Eur Urol* 2017.

Presti JC Jr, Rao PH, Chen Q, i sur. Histopathological, cytogenetic, and molecular characterization of renal cortical tumors.*Cancer Res* 1991, 51, 1544.

Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS.Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy.*N Engl J Med,* 2016, 375, 2246.

Rendon RA, Stanietzky N, Panzarella T i sur.The natural history of small renal masses.*J Urol,* 2000, 164, 1143.

Schlessinger, J. SU11248: Genesis of a New Cancer Drug. *The Scientist,* 2005, 19, 17–24.

Setiawan VW, Stram DO, Nomura AM. Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*, 2007, 166, 932.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018.*CA Cancer J Clin* 2018, 68, 7.

Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61, 212.

Siemer S, Hack M, Lehmann J. Outcome of renal tumors in young adults.*J Urol*, 2006, 175, 1240.

Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer*, 1971, 28, 1165.

Speicher MR, Schoell B, du Manoir S. Specific loss of chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17, and 21 in chromophobe renal cell carcinomas revealed by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol*, 1994, 145, 356.

Sutent, INN-sunitinib, Sažetak opisa svojstava lijeka, 2014., http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000687/WC500057689.pdf, pristupljeno 6. 5. 2018.

Symbas NP, Townsend MF, El-Galley R. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 2000, 86, 203.

Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ i sur. Chromophobe cell renal carcinoma and its variants--a report on 32 cases.*J Pathol*, 1988, 155, 277.

Tsivian M, Moreira DM, Caso JR. Cigarette smoking is associated with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2011, 29, 2027.

Weiss LM, Gelb AB, Medeiros LJ.Adult renal epithelial neoplasms.*Am J Clin Pathol*, 1995, 103, 624.

Wiklund F, Tretli S, Choueiri TK. Risk of bilateral renal cell cancer. *J Clin Oncol*, 2009, 27, 3737.

Wright JL, Risk MC, Hotaling J, Lin DW. Effect of collecting duct histology on renal cell cancer outcome.*J Urol*, 2009, 182, 2595.

Zbar B, Tory K, Merino M. Hereditary papillary renal cell carcinoma.*J Urol*, 1994, 151, 561.

Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol*, 2015, 67, 519.

## 7. SAŽETAK

Karcinom bubrega je zloćudni tumor porijekla epitela bubrežnih kanalića, a najčešći histološki tip je tzv. svijetlostanični karcinom bubrega. Kirurško liječenje je metoda izbora za rane stadije karcinoma bubrega, dok je u slučaju metastatske bolesti neophodno i sistemno liječenje. Postoji više tipova sistemne terapije, uključujući antiangiogenu terapiju, terapiju mTOR inhibitorima te imunoterapiju.

U ovome radu prikazane su kliničke i patološke karakteristike bolesnika s metastatskim karcinomom bubrega liječenim antiangiogenim terapeutikom - sunitinibom u KBC Zagreb u vremenskom razdoblju od 6 godina (1. 7. 2010 - 30. 6. 2016.). Od identificiranog 91 bolesnika liječenog sunitinibom, za 85 su bili dostupni relevantni klinički i patološki podaci koji su dodatno analizirani. Radilo se o 62 muškarca i 23 žene (omjer 2,7:1), dobi od 33 do 80 godina (medijan 59 godina). Patohistološki je gotovo isključivo dijagnosticiran svijetlostanični karcinom bubrega (96,5%), dok ostatak čine neklasificirani karcinomi sa sarkomatoidnom slikom. Veličina primarnih tumora kretala se od 4 do 13 cm; prosječno 7,9 cm.

Primarno metastatski karcinom bubrega je dijagnosticiran u 47 (55,3%) analiziranih bolesnika, dok su u ostalih metastaze nađene u razdoblju od 1 do čak 19 godina od dijagnoze primarnog karcinoma bubrega. Najčešća metastatska sijela bila su pluća (77,6%), kosti (56,4%) i jetra (22,3%).

U analiziranoj skupini, liječenje sunitinibom je trajalo od nekoliko mjeseci do 8 godina, a u 62 (73%) bolesnika je sunitinib naknadno zamijenjem drugim lijekom, najčešće sorafenibom (18 bolesnika), nivolumabom (15 bolesnika) te everolimusom (13 bolesnika).

U razdoblju praćenja 55 (64,7%) analiziranih bolesnika je preminulo; 19 (22,4%) je živo s metastatskom bolešću, a 11 (12,9%) bolesnika je izgubljeno iz praćenja. Petogodišnje preživljenje od dijagnoze karcinoma bubrega izračunato za 72 bolesnika iznosilo je 38,9%. U odnosu na ostatak ispitanika, preživljenje bolesnika s primarno metastatskim karcinomom bubrega je bilo znatno lošije, sa 32 (68,08%) preminula u prve dvije godine od postavljanja dijagnoze.

Od 19 i danas živih bolesnika ispitivane skupine, 9 je na terapiji sunitinibom (trajanje terapije od 3-8 godina); 6 bolesnika prima nivolumab, 3 bolesnika aksitinib i 1 bolesnik prima pazopanib.

Sunitinib je pokazao najveću učinkovitost u slučajevima manjeg broja metastatskih sijela (oligometastatska bolest) te u slučajevima plućnih metastaza. Sunitinib i ostali terapeutici nisu pokazali značajnu učinkovitost kod pacijenata s prisutnim višestrukim metastatskim sijelima u sklopu brzo napredujuće bolesti te u slučaju moždanih metastaza.

## 7. SUMMARY

Renal cell carcinoma (RCC) is malignant tumor originating from epithelial lining of renal tubules. The most common type is clear cell renal cell carcinoma. Surgical approach is treatment of choice for early stage of RCC, while systemic therapy is needed for more advanced cases. There are several types of systemic therapy for advanced RCC, including antiangiogenic therapy, mTOR inhibitors and immunotherapy.

This study included patients with advanced RCC treated with sunitinib at University Hospital Centre Zagreb between July 2010 and June 2016. Main clinical and pathological features were analyzed. Of 91 patients, relevant clinical and pathological data were available for 85 patients; 62 malesand 23 females (ratio 2,7:1), with age range 33-80 years (median 59 years).

Clear cell RCC was diagnosed in 96,5% and sarcomatoid unclassified RCC in rest of the cases. Size of primary tumors varied from 4 to 13 cm (average 7,9 cm). Primary metastatic RCC was diagnosed in 47 (55,3%) cases, in other metastases occurred in period from less than 1 year to up to 19 years after primary RCC. The most common metastatic sites were lungs (77,6%), bones (56,4%) and liver (22,3%).

Sunitinib as a treatment for advanced RCC was used in wide period range, from few months to up to 8 years. During treatment and follow-up of 62 patients, sunitinib has been replaced with other therapeutics, most commonly with sorafenib (18 patients), nivolumab (15 patients) or everolimus (13 patients).

In follow-up period 55 (64,7%) of patients included in this study died; 19 (22,4%) are alive with metastatic disease and 11 (12,9%) were lost from follow-up.

Overall 5-year survival available for 72 analyzed patients was 38,9%. Patients with primary metastatic RCC had worse prognosis; 32 (68,08%) died in the first 2 years after diagnosis.

Of 19 still alive patients, 9 are treated with sunitinib (duration of therapy 3-8 years); 6 with nivolumab, 3 with axitinib and 1 with pazopanib.

Sunitinib showed the best efficacy in cases of oligometastatic disease and lung metastases. Sunitinib and other mentioned therapeutics were less efficient in cases with high tumor volume, multiple metastatic sites, highly advanced metastatic disease and brain metastases.

# 8. DODATAK

## 8.1. POPIS SKRAĆENICA

RCC – karcinom bubrežnih stanica (eng. *renal cell carcinoma*)
TCC – karcinom prijelaznih stanica (eng. *transitional cell carcinoma*)
SEER – Program nadziranja, epidemiologije i prikaza konačnih rezultata (eng. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*)
NCI – Američki državni institut za rak (eng. *National Cancer Institute*)
BMI – indeks tjelesne mase (eng. *body mass index*)
VHL – von Hippel-Lindauov gen
WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (eng. *World Health Organization*)
ISUP – Međunarodno društvo za urološku patologiju (eng. *International Society of Urological Pathology*)
TNM – klasifikacijski sustav veličine i dosega malignih tumora (eng. *T – tumour; N – nodes (lymph); M – metastasis*)
CCRCC – svijetlostanični karcinom bubrežnih stanica (eng. *clear cell renal cell carcinoma*)
PRCC – papilarni karcinom bubrežnih stanica (eng. *papillary renal cell carcinoma*)
CHRCC – kromofobni karcinom bubrežnih stanica (eng. *chromophobe renal cell carcinoma*)
LDH – laktat dehidrogenaza
VEGF – čimbenik koji stimulira rast vaskularnih endotelnih stanica (eng. *vascular endothelial growth factor*)
mTOR – ciljna molekula rapamicina u sisavaca (eng. *mammalian target of rapamycin*)
EAU – Europski urološki savez (eng. *European Association of Urology*)
PDGF-R – receptor za čimbenik rasta podrijetlom iz trombocita (eng. *platelet derived growth factor receptor*)
VEGF-R – receptor za čimbenik koji stimulira rast vaskularnih endotelnih stanica (eng. *vascular endothelial growth factor receptor*)
ATP – adenozin trifosfat
FDA – Američka agencija za hranu i lijekove (eng. *Food and Drug Administration*)

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Samostalni kolegij Patofiziologija s patologijom
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

# Kliničko-patološke karakteristike bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica liječenih sunitinibom

**Domagoj Antunović**

## SAŽETAK

Karcinom bubrega je zloćudni tumor porijekla epitela bubrežnih kanalića, a najčešći histološki tip je tzv. svijetlostanični karcinom bubrega. Kirurško liječenje je metoda izbora za rane stadije karcinoma bubrega, dok je u slučaju metastatske bolesti neophodno i sistemno liječenje. U ovome radu prikazane su kliničke i patološke karakteristike bolesnika s metastatskim karcinomom bubrega liječenim antiangiogenim terapeutikom-sunitinibom u KBC Zagreb u vremenskom razdoblju od 6 godina (1. 7. 2010 - 30. 6. 2016.) Za 85 bolesnika liječenih sunitinibom bili su dostupni relevantni klinički i patološki podaci. Radilo se o 62 muškaraca i 23 žene (omjer 2,7:1), dobi od 33 do 80 godina (medijan 59 godina). Svijetlostanični karcinom bubrega je dijagnosticiran u 96,5% slučajeva, a ostatak čine neklasificirani karcinomi sa sarkomatoidnom slikom. Veličina primarnih tumora kretala se od 4 do 13 cm; prosječno 7,9 cm. Primarno metastatski karcinom bubrega je dijagnosticiran u 47 (55,3%) analiziranih bolesnika, dok su u ostalih metastaze nađene u razdoblju od 1 do čak 19 godina od dijagnoze primarnog karcinoma bubrega. Najčešća metastatska sijela bila su pluća (77,6%), kosti (56,4%) i jetra (22,3%).
U analiziranoj skupini, liječenje sunitinibom je trajalo od nekoliko mjeseci do 8 godina, a u 62 (73%) bolesnika je sunitinib naknadno zamijenjen drugim lijekom, najčešće sorafenibom (18 bolesnika), nivolumabom (15 bolesnika) te everolimusom (13 bolesnika). U razdoblju praćenja 55 (64,7%) bolesnika je preminulo; 19 (22,4%) je živo s metastatskom bolešću, a 11 (12,9%) je izgubljeno iz praćenja. Petogodišnje preživljenje od dijagnoze karcinoma bubrega izračunato za 72 bolesnika iznosilo je 38,9%. Preživljenje bolesnika s primarno metastatskim karcinomom bubrega je bilo znatno lošije, s 32 (68,08%) bolesnika preminula u prve dvije godine od postavljanja dijagnoze.
Od 19 i danas živih bolesnika ispitivane skupine, 9 je na terapiji sunitinibom (trajanje terapije od 3-8 godina); 6 bolesnika prima nivolumab, 3 aksitinib i 1 bolesnik prima pazopanib. Sunitinib je pokazao najveću učinkovitost u slučajevima oligometastatske bolesti te u slučajevima plućnih metastaza. Sunitinib i ostali terapeutici nisu pokazali značajnu učinkovitost kod pacijenata s prisutnim višestrukim metastatskim sijelima u sklopu brzo napredujuće bolesti te u slučaju moždanih metastaza.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 45 stranica, 5 grafičkih prikaza, 8 tablica i 57 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Karcinom bubrega, patohistološka analiza, metastatska bolest, sistemna terapija, sunitinib

Mentor: **Dr. sc. Stela Bulimbašić** naslovni docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Stela Bulimbašić,** naslovni docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
**Dr. sc. Mirna Sučić**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
**Dr.sc. Ivica Horvatić**, naslovni docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: rujan 2018.

## Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Independent course Patophysiology and Pathology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

# Clinical and pathological characteristics of patients with renal cell carcinoma treated with sunitinib

**Domagoj Antunović**

## SUMMARY

Renal cell carcinoma (RCC) is malignant tumor originating from epithelial lining of renal tubules. The most common type is clear cell renal cell carcinoma. Surgical approach is treatment of choice for early stage of RCC, while systemic therapy is needed for more advanced cases. This study included patients with advanced RCC treated with sunitinib at University Hospital Centre Zagreb between July 2010 and June 2016. Main clinical and pathological features were analyzed. Of 91 patients, relevant clinical and pathological data were available for 85 patients; 62 males and 23 females (ratio 2,7:1), with age range 33-80 years (median 59 years).

Clear cell RCC was diagnosed in 96,5% and sarcomatoid unclassified RCC in rest of the cases. Size of primary tumors varied from 4 to 13 cm (average 7,9 cm). Primary metastatic RCC was diagnosed in 47 (55,3%) cases, in other metastases occurred in period from less than 1 year to up to 19 years after primary RCC. The most common metastatic sites were lungs (77,6%), bones (56,4%) and liver (22,3%).

Sunitinib as a treatment for advanced RCC was used in wide period range, from few months to up to 8 years. During treatment and follow-up of 62 patients, sunitinib has been replaced with other therapeutics, most commonly with sorafenib (18 patients), nivolumab (15 patients) or everolimus (13 patients). In follow-up period 55 (64,7%) of patients included in this study died; 19 (22,4%) are alive with metastatic disease and 11 (12,9%) were lost from follow-up.

Overall 5-year survival available for 72 analyzed patients was 38,9%. Patients with primary metastatic RCC had worse prognosis; 32 (68,08%) died in the first 2 years after diagnosis. Of 19 still alive patients, 9 are treated with sunitinib (duration of therapy 3-8 years); 6 with nivolumab, 3 with axitinib and one with pazopanib.

Sunitinib showed the best efficacy in cases of oligometastatic disease and lung metastases. Sunitinib and other mentioned therapeutics were less efficient in cases with high tumor volume, multiple metastatic sites, highly advanced metastatic disease and brain metastases.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 45 pages, 5 figures, 8 tables and 57 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Renal cancer, Patohistological analysis, Metastatic disease, Systemic treatment, Sunitinib

Mentor: **Stela Bulimbašić**, **Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Stela Bulimbašić**, **Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
**Mirna Sučić, Ph.D**. Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
**Ivica Horvatic, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2018.