



گایدلاین سرطان کلیه

Renal Cell Carcinoma

با همکاری

متخصصین ارولوژی، انکولوژی، رادیوانکولوژی، رادیولوژی، پاتولوژی

از دانشگاه های علوم پزشکی تهران، شهید بهشتی و ایران

کمیته یوروانکولوژی مرکز تحقیقات بیماریهای کلیه و مجاری ادراری

قطب ارولوژی کشور

الف. اقدامات اولیه تشخیصی در تومور بدخیم کلیه:

شرح حال و معاینه بالینی:

1. سابقه فامیلی سرطان کلیه، سن در زمان تشخیص سرطان
2. توده شکمی قابل لمس
3. لنفادنوباتی قابل لمس گردنی
4. واریکوسل که در حالت خوابیده برطرف نشود و یا ادم اندام تحتانی دو طرفه که نشان دهنده درگیری وریدی باشد.

آزمایشات اولیه:

- GFR, CBC, LDH, Corrected Ca level, LFT, Cr, UA, coagulation profile* . 1
2. سیتولوژی ادرار در موارد توده های مرکز کلیه که شواهد دست اندازی به سیستم جمع کننده ادراری را دارند.
 3. بررسی میزان عملکرد هر کدام از کلیه ها به صورت جداگانه در موارد افزایش کراتینین سرم یا کاهش شدید GFR و یا زمانی که عملکرد کلیه از لحاظ کلینیکی بسیار مهم باشد: مانند بیماران با کلیه منفرد و یا توده های متعدد و یا دو طرفه کلیه

تصویر برداری:

تصویر برداری اولیه: (Abd + pelvic CT scan with and without contrast (in patients with GFR > 45)

تصویر برداری تکمیلی:

MRI . 1

- در بیماران با حساسیت به ماده حاجب
- در بیماران با نارسایی مزمن کلیه که GFR بین ۳۰ تا ۴۵ دارند
- حاملگی
- در صورت درگیری وریدی و عدم مشخص شدن میزان گسترش تومور ترومبوس در سی تی اسکن می توان از MRI کمک گرفت.
- در تشخیص کیستهای کمپلکس کلیوی (*Bosniak IIF-III*)

2. سی تی اسکن ریه (ارجحتر) و یا گرافی ساده ریه:

- در بیمارانی که مرحله کلینیکی بیماری *ct1a and cNO* می باشد و بیمار فاقد علائم سیستمیک مانند آنمی و یا ترومبو سیتوپنی هست، به دلیل احتمال بسیار پایین متاستاز ریوی (>۱٪) می توان سی تی اسکن ریه انجام نداد.
- 3. اسکن استخوان: در صورت اندیکاسیون کلینیکی (علائم مرتبط با استخوان، درد استخوانی. افزایش سطح آلکالن فسفاتاز)
- 4. سی تی مغز: در صورت اندیکاسیون کلینیکی (علائم نورولوژیک)
- 5. سونوگرافی با کنتراست در GFR زیر ۳۰ برای بررسی کیست های کمپلیکس کلیوی (*Bosniak IIF-III*) کاربرد دارد.

*سونوگرافی بدون کنتراست، سونوگرافی داپلر و اسکن پت حساسیت و اختصاصیت پایین در شناسایی و دسته بندی تومور بدخیم کلیه دارند.

یورتروسکوپی، سیستوسکوپی یا بدون بیوپسی در موارد مشکوک به کارسینوم یورتلیال

در موارد توده های کلیوی متعدد و یا دو طرفه، سن بیمار کمتر از ۴۶ سال یا سابقه فامیلی مثبت از لحاظ کنسر کلیه (فامیل درجه ۱ یا ۲) بررسی ژنتیک بایستی مد نظر باشد.

اندیکاسیون بیوپسی پرکوتانئوس:

1. برای بررسی و یا تایید تشخیص تومور های کلیه که در تصویر رادیولوژیک مشکوک می باشند.
2. در بیماران کاندید درمانهای *ablative* مانند *cryosurgery* و یا *radiofrequency*
3. در بیماران با توده های کوچک کلیه که کاندید پیگیری فعال می باشند.
4. در بیماران کاندید دریافت درمانهای سیستمیک که پاتولوژی بافتی ندارند.
5. در موارد مشکوک به لنفوم، التهاب، عفونت و یا بدخیمی های ثانویه کلیه

*در بیماران بسیار ناتوان که کاندید درمانهای صرفا حمایتی می باشند و نتیجه بیوپسی تغییری در روند درمان نمی دهد انجام بیوپسی اندیکاسیون ندارد.

*بیوپسی در بیماران با توده های کلیه سیستمیک دقت تشخیصی کمتری دارد و توصیه نمی شود مگر نواحی سالیید در گرافی مشاهده شود (بوسنیاک ۴)

ب. مرحله بندی کلینیکیال بعد از بررسی های اولیه:

Table 1. American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System for Kidney Cancer (8th ed., 2017)

T Primary Tumor	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor ≤7 cm in greatest dimension, limited to the kidney
T1a	Tumor ≤4 cm in greatest dimension, limited to the kidney
T1b	Tumor >4 cm but ≤7 cm in greatest dimension, limited to the kidney
T2	Tumor >7 cm in greatest dimension, limited to the kidney
T2a	Tumor >7 cm but ≤10 cm in greatest dimension, limited to the kidney
T2b	Tumor >10 cm, limited to the kidney
T3	Tumor extends into major veins or perinephric tissues, but not into the ipsilateral adrenal gland and not beyond Gerota's fascia
T3a	Tumor extends into the renal vein or its segmental branches, or invades the pelvicalyceal system, or invades perirenal and/or renal sinus fat but not beyond Gerota's fascia
T3b	Tumor extends into the vena cava below the diaphragm
T3c	Tumor extends into the vena cava above the diaphragm or invades the wall of the vena cava
T4	Tumor invades beyond Gerota's fascia (including contiguous extension into the ipsilateral adrenal gland)
N Regional Lymph Nodes	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in regional lymph node(s)
M Distant Metastasis	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Table 2. AJCC Prognostic Groups

	T	N	M
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T1-T2	N1	M0
	T3	NX, N0-N1	M0
Stage IV	T4	Any N	M0
	Any T	Any N	M1

Table 3. Histologic Grade (G)

GX	Grade cannot be assessed
G1	Nucleoli absent or inconspicuous and basophilic at 400x magnification
G2	Nucleoli conspicuous and eosinophilic at 400x magnification, visible but not prominent at 100x magnification
G3	Nucleoli conspicuous and eosinophilic at 100x magnification
G4	Marked nuclear pleomorphism and/or multinucleate giant cells and/or rhabdoid and/or sarcomatoid differentiation

Table 1: AJCC TNM staging (2017 edition)

Table 2: AJCC prognostic group depending on TNM staging

Table 3: Fuhrman histologic grading of renal mass

نکته: تمامی درمانهای ذکر شده در قسمتهای بعدی برای نوع *clear cell RCC* می باشد. نکات جراحی بین پاتولوژی کلیه سل و غیر کلیه سل مشابه می باشد. در مورد درمانهای سیستمیک و اجوانت، در صورت تفاوت، به صورت پاورقی و یا نکته تکمیلی اشاره خواهد شد.

۱. تومور های لوکالیزه: (stage 1 (cT1N0M0) and stage 2 (cT2N0M0))

درمان اولیه	درمان اجوانت	پیگیری
Stage 1 (T1 a) Partial Nephrectomy ¹ یا Ablative Techniques ² یا Radical Nephrectomy ¹ یا Active surveillance ³	Surveillance (پروتکل پیگیری ^۴)	پروتکل پیگیری ^۴
Stage 1 (T1b) Partial Nephrectomy یا Radical Nephrectomy یا Active surveillance ³	Surveillance (پروتکل پیگیری ^۴)	پروتکل پیگیری ^۴
Stage 2 Partial Nephrectomy یا Radical Nephrectomy	Surveillance (پروتکل پیگیری ^۴) یا درمانهای تارگت به صورت اجوانت در بعضی بیماران قابل انجام می باشد. پمبرولیزوماب اجوانت در تومورهای گرید ^۴ با هیستولوژی کلیه سل با یا بدون ویژگی های سارکوماتوئید قابل تجویز می باشد.	پروتکل پیگیری ^۴

پارشیل نفرکتومی درمان ارجح به رادیکال نفرکتومی در تمامی تومور های کلیه، صرف نظر از اندازه می باشد مگر اینکه جراحی پارشیل از لحاظ کلینیکی قابل انجام نباشد (جایگاه آناتومیک بد توده، نزدیکی به ناف کلیه). در مواردی که نتوان جراحی پارشیل انجام داد، جراحی رادیکال انجام خواهد شد. برای آسان تر کردن گزارش موقعیت آناتومیکی توده، می توان از اسکور نفرومتری [R.E.N.A.L.[Kutikove A. 2009] استفاده کرد. بر مبنای این سیستم اسکور بندی، هر چقدر توده اندوفیتیک تر و یا نزدیک به هیلوم باشد، انجام جراحی پارشیل مشکلتر خواهد بود.

- ❖ جراحی باز و یا لاپاراسکوپیک از لحاظ کنترل کنسر نتایج یکسان دارند به شرطی که جراحی لاپاراسکوپیک در مراکز high volume انجام شود. انتخاب نوع جراحی بسته به سلیقه جراح می باشد ولی در هر صورت زمان ایسکی بایستی زیر ۳۰ دقیقه باشد.
- ❖ انجام لنفادنکتومی رجبونال اجباری نبوده اما در بیمارانی که آدنوپاتی واضح در تصویر برداری و یا حین جراحی دارند و از لحاظ تکنیکی قابل انجام هست، لنفادنکتومی توصیه می شود.
- ❖ در صورتی که غده آدرنال درگیری واضح نداشته باشد می توان آدرنالکتومی انجام داد.
- ❖ انجام فروزن سکشن از بستر تومور انجام نمی شود چرا که اکثریت مطالعات نشان داده اند که انجام فروزن حین جراحی هیچ تاثیری بر ریسک قطعی مارژین مثبت حین جراحی ندارد [Steinestel, J., et al., 2014] و همچنین در مورد اثر منفی مارژین مثبت در نتیجه انکولوژیک هنوز اتفاق نظر وجود ندارد [Tabayoyong, W., et al., 2015].
- ❖ اکثریت مطالعات گذشته نگر تا به حال نشان داده اند که مارژین مثبت حین جراحی به معنی ریسک بالاتر متاستاز و یا کاهش بقای عاری از کنسر (CSS) نمی باشد [Bensalah, K., et al, 2010, Lopez-Coste, M.A., et al. 2016].
- ❖ عود لوکال از بستر تومور در ۱۶٪ بیماران با مارژین مثبت و در ۳٪ بیماران با مارژین منفی دیده می شود [Wood, E.L., et al., 2018] بنابراین رادیکال نفرکتومی و رزکشن مجدد بستر تومور در تمامی بیماران منجر به overtreatment در اکثر بیماران خواهد شد. از طرف دیگر مارژین منفی به معنای قطعی کاهش عود نمی باشد [Zini, L., et al., 2009].

2. تکنیک های ابلیتیو مانند کرایوسرجری و یا رادیو فرکوئنسی یک اپشن جایگزین در درمان بیماران با تومور کلیه stage T1 با اندازه کوچکتر از ۳ سانتی متر می باشد. ابلیشن در توده های بالاتر از ۳ سانت با ریسک بالاتر عود لوکال ، باقی ماندن توده و همچنین عوارض همراه هست.

3. تصمیم گیری در مورد انجام پیگیری فعال یک تصمیم بر مبنای مشخصات بیمار و توده می باشد. سناریو های زیر برای انتخاب پیگیری فعال اشاره شده اند اما بایستی مد نظر قرار داد که تصمیم بعد از مشاوره با بیمار گرفته می شود.

به عنوان مثال:

1. بیمار با توده کوچکتر از ۲ سانتی متر به دلیل اینکه در این اندازه، احتمال خوش خیم بودن توده کلیه بالاتر بوده و قدرت متاستاز پایین تری دارد.
2. بیمار با توده کوچکتر مساوی ۴ سانتی متر که اجزاء سیستمیک غالب داشته باشد.
3. بیمار با توده T1a ولی با موربیدیته و احتمال مرگ بالا به دلیل عوارض ناشی از درمان (شامل بیماران elderly، امید به زندگی زیر ۵ سال، کوموربیدیته بالا، ریسک حین جراحی بالا، functional status پایین، عملکرد مارجینال کلیه)
4. ویژگی های تومور که برای پیگیری فعال مناسب می باشد: رشد تومور زیر ۵ میلی متر در سال، ظاهر غیر اینفیلتراتیو در گرافی، کمپلکسیتی پایین و پاتولوژی favorable در بیوپسی (یعنی فرومان گرید ۱ یا ۲ و بدون تغییرات سارکوماتوئید)
5. پیگیری فعال شامل تصویر برداری های سریال می باشد که در صورت مشاهده تغییرات در توده (افزایش سایز، میزان رشد و ایجاد ظاهر اینفیلتراتیو) که نشان دهنده ی افزایش پتانسیل متاستاتیک است، اقدام درمانی انجام می شود.

زمان بندی پیگیری در بیماران باتوده کوچک کلیه که تحت پیگیری فعال قرار میگیرند
<ul style="list-style-type: none"> • شرح حال و معاینه و تست آزمایشگاهی در عرض ۶ ماه و سپس سالیانه • تصویر برداری از شکم (سی تی یا MRI با در نظر گرفتن GFR بیمار) در عرض ۶ ماه از شروع پیگیری فعال. تصویر برداری های بعدی بر مبنای قضاوت بالینی می تواند با سی تی اسکن یا سونوگرافی و یا MRI باشد که به صورت سالیانه انجام می شود. • سی تی اسکن یا گرافی قفسه سینه در ابتدا و سپس سالیانه در صورت صورت شک بالینی • در صورتی که بیمار کاندید درمان مداخله ای شد، انجام تصویر برداری قفسه سینه مد نظر باشد. • انجام بیوپسی از توده در زمان شروع پیگیری فعال و سپس در زمان فالو آپ بر حسب قضاوت بالینی • بر مبنای وضعیت بیمار، زمان بندی درمان، عوارض درمان، کوموربیدیتی و یا علائم مریض می توان پروتکل پیگیری را تغییر داد.
زمان بندی فالوآپ بعد از پارشیل یا رادیکال نفرکتومی در stage ۱ و ۲
<ul style="list-style-type: none"> • شرح حال و معاینه و تست آزمایشگاهی ۶ ماه بعد از جراحی و سپس سالیانه بر مبنای قضاوت بالینی • تصویر برداری از شکم*: سونوگرافی شکم ۶ ماه بعد از جراحی. سپس سی تی اسکن یا MRI در پایان سال اول و سپس سالانه تا ۵ سال (در صورت قضاوت بالینی می توان بیشتر فالو آپ کرد). در بیمارانی که مارژین مثبت در پاتولوژی گزارش شده است و یا شواهد پاتولوژیک بد دارند (مانند پاتولوژی سارکوماتوئید، فورمان گرید ۳ یا ۴) می توان فالو آپ تصویر برداری را با فواصل کمتر انجام داد. • سی تی اسکن ریه یا گرافی قفسه سینه سالانه برای ۵ سال و سپس در صورت قضاوت بالینی. در بیمارانی که مارژین مثبت در پاتولوژی گزارش شده است و یا شواهد پاتولوژیک بد دارند (مانند پاتولوژی سارکوماتوئید، فورمان گرید ۳ یا ۴) می توان فالو آپ تصویر برداری (با ارجحیت CT) را با فواصل کمتر انجام داد. • * براساس expert opinion.
زمان بندی فالوآپ بعد از درمان های ابلیتیو
<ul style="list-style-type: none"> • شرح حال و معاینه و تست آزمایشگاهی در عرض ۶ ماه و سپس سالیانه بر حسب قضاوت بالینی • سی تی اسکن شکم یا MRI با و بدون کنتراست در عرض ۱ تا ۶ ماه از درمان ابلیتیو، سپس سی تی اسکن یا MRI (ارجحتر) سالانه برای ۵ سال یا بیشتر در صورت اندیکاسیون کلینیکی. در صورتی که بیمار قادر به دریافت کنتراست وریدی نباشد انجام MRI ارجحتر است. • اگر در تصویر برداری و یا در کلینیک، شک به عود وجود داشته باشد، تصویر برداری با فواصل کمتر، بیوپسی از توده و یا درمان بیشتر مد نظر باشد. • تصویر برداری قفسه سینه: گرافی قفسه سینه و یا سی تی اسکن سالانه تا ۵ سال برای بیمارانی که شواهد low risk بودن توده با بیوپسی ثابت شده باشد (نبود جزء سارکوماتوئید، فورمان گرید ۱ و ۲)، بیماران بدون بیوپسی قبلی و یا بیوپسی غیر تشخیصی داشته باشند، انجام می شود.

عود بعد از درمان اولیه:

در بیماران با کنسر لوکالیزه که عود لوکال بدون درگیری سیستمیک در آنها تشخیص داده شده است، درمان جراحی به صورت رزکشن مجدد بایستی مد نظر باشد، بخصوص اگر بیمار فاکتور های پروگنوستیک بد نداشته و favorable performance status داشته باشد.

درمان اولیه	درمان اجوانت	بیگیری
Radical nephrectomy یا Partial nephrectomy (اگر امکان تکنیکال و کلینیکی داشته باشد). در صورت گسترش تومور ترومبوز به ورید اجوف تحتانی و یا دهلیز قلبی، جراحی مشترک با جراح قلب مد نظر باشد.	Clear cell histology: Adjuvant pembrolizumab یا Surveillance ¹ Non-clear cell histology: Surveillance ¹ یا وارد شدن بیمار در مطالعات کلینیکی	پروتکل فالوآپ ^۱

- انجام لنفادنکتومی رجیونال اجباری نبوده اما در بیمارانی که آدنوپاتی واضح در تصویر برداری و یا حین جراحی دارند و از لحاظ تکنیکی قابل انجام هست، لنفادنکتومی توصیه می شود.
- در صورتی که غده آدرنال درگیری واضح نداشته باشد می توان آدرنالکتومی انجام نداد.

پروتکل فالو آپ

<ul style="list-style-type: none"> • شرح حال، معاینه و تست آزمایشگاهی هر ۳ تا ۶ ماه تا ۳ سال، سپس سالانه تا ۵ سال و در صورت اندیکاسیون کلینیکی به مدت بیشتر ادامه یابد. • تصویر برداری از شکم: سی تی اسکن شکم یا MRI در عرض ۳ تا ۶ ماه، سپس سی تی اسکن یا MRI (ارحجت)، یا سونوگرافی، هر ۳ تا ۶ ماه برای حداقل ۳ سال و سپس سالانه تا ۵ سال. ادامه تصویر برداری بیشتر از ۵ سال بر مبنای بیمار و خصوصیات تومور تصمیم گیری می شود. • تصویر برداری از شکم: سی تی اسکن قفسه سینه در عرض ۳ تا ۶ ماه و سپس هر ۳ تا ۶ ماه برای حداقل ۳ سال و سپس سالانه تا ۵ سال. ادامه تصویر برداری بیشتر از ۵ سال بر مبنای بیمار و خصوصیات تومور تصمیم گیری می شود. • تصویر برداری های بیشتر (مانند اسکن استخوان یا اسکن مغز): در صورت داشتن علائم <p>در بیمارانی که درمان اجوانت دریافت کرده اند، فالو آپ کلینیکی مانند stage 3 انجام می شود. .</p>

	درمان اولیه	درمان اجوانت	فالو آپ
Non-metastatic	<p>رادیكال نفرکتومی همراه با رزکشن ارگانهای اطراف درگیر^۱</p> <p>در صورتی که بیمار کاندید جراحی نباشد، بیویسی از بافت کلیه برای تایید RCC و تعیین هیستولوژی در جهت هدایت درمانهای بعدی توصیه می شود.</p>	<p>adjuvant pembrolizumab</p> <p>یا</p> <p>Surveillance</p>	<p>پروتکل فالو آپ^۶</p>
Metastatic	<p>نفرکتومی سایتو رداکتیو ± متاستاتکتومی کامل در بیماران انتخابی^۲</p> <p>دریمارانی که مناسب جراحی نمی باشند، درمان سیستمیک^۳ به عنوان قدم اول انجام می شود.</p> <p>بیویسی از بافت کلیه برای تایید RCC و تعیین هیستولوژی در جهت هدایت درمانهای بعدی توصیه می شود.</p> <p>در پاتولوژی غیر کلیه سل، شرکت دادن بیمار در مطالعات کلینیکال ارجح می باشد. اصول کلی جراحی همانند پاتولوژی کلیه سل می باشد.</p>	<p>درمان اجوانت شامل رادیوتراپی نمی باشد.</p> <p>در موارد متاستاز استخوانی، انجام رادیوتراپی پالیاتیو، استفاده از بیس فسفونات ها و یا مهار کننده های لیگاند (RANK Receptor Activator of Nuclear factor Kappa beta) توصیه می شود^۴.</p> <p>در موارد متاستاز مغزی انجام رادیوتراپی استریوتاکتیک، برای کنترل لوکال و بهبود علائم قابل توصیه کردن می باشد^۵.</p>	<p>پروتکل فالو آپ^۶</p>

۱. امکان انجام جراحی براساس تجربه جراح و مرکزی که در آن جراحی انجام می شود تصمیم گیری می گردد. وضعیت بالینی بیمار (performance status) نکته اساسی در تصمیم گیری برای توصیه به جراحی می باشد. برحسب ارگانهای درگیر مجاور کلیه، می توان از جراح مربوطه کمک خواست. در صورت لنفادنوپاتی وسیع که با درگیری عروق همراه باشد، مشاوره جراحی عروق و همچنین پیش بینی از لحاظ وجود گرفت عروقی قبل از جراحی مد نظر باشد. هدف نهایی در این بیماران رزکشن کلیه و ارگانهای درگیر می باشد.
۲. به صورت کلی بیمارانی که کاندید سایتو رداکتیو نفرکتومی قبل از درمان سیستماتیک می باشند، در مدل های پروگنوستیک کنسر های متاستاتیک کلیه (Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) Prognostic Model OR International (IMDC) Criteria; Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (تصویر ۱)، در گروه favorable قرار می گیرند و دارای متاستاز مغزی نیستند.. در بقیه ریسک گروه ها، درمان سیستماتیک اولین قدم درمان می باشد.

Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) Prognostic Model and International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) Criteria

Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) Prognostic Model ^a	
<p>Prognostic Factors</p> <ul style="list-style-type: none"> Interval from diagnosis to treatment of less than 1 year Karnofsky performance status less than 80% Serum LDH greater than 1.5 times the upper limit of normal (ULN) Corrected serum calcium greater than the ULN Serum hemoglobin less than the lower limit of normal (LLN) 	<p>Prognostic Risk Groups</p> <ul style="list-style-type: none"> Low-risk group: no prognostic factors Intermediate-risk group: one or two prognostic factors Poor-risk group: three or more prognostic factors
International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) Criteria ^b	
<p>Prognostic Factors</p> <ul style="list-style-type: none"> Less than one year from time of diagnosis to systemic therapy Performance status <80% (Karnofsky) Hemoglobin < lower limit of normal (Normal: 120 g/L or 12 g/dL) Calcium > upper limit of normal (Normal: 8.5–10.2 mg/dL) Neutrophil > upper limit of normal (Normal: 2.0–7.0×10⁹/L) Platelets > upper limit of normal (Normal: 150,000–400,000) 	<p>Prognostic Risk Groups</p> <ul style="list-style-type: none"> Favorable-risk group: no prognostic factors Intermediate-risk group: one or two prognostic factors Poor-risk group: three to six prognostic factors

نکات تکمیلی مربوط به جراحی در بیماران stage 4:

- درمان نئو اچوانت در حال حاضر در مرحله تحقیقاتی می باشد و فقط در طرح های تحقیقاتی در حال بررسی است.
- در بیماران متاستاتیک علامت دار که با هماچوری و یا دیگر علائم مرتبط به توده اولیه مراجعه می کنند، در صورت تحمل جراحی، می توان نفرکتومی پالیاتیو انجام داد.
- در بیمارانی که مناسب جراحی نمی باشند و با علائمی مانند هماچوری ماسیو یا درد فلانک مراجعه می کنند، آمبولیزاسیون شریانی یک راه انتخابی در مراکز خاص می باشد.
- در دسته کوچکی از بیماران که توده اولیه و متاستازهای محدود (oligo metastatic) در ریه، مغز و یا استخوان دارند که از لحاظ جراحی قابل رزکشن است، می توان جراحی توده اولیه و متاستاتکتومی انجام داد. خارج سازی توده اولیه و متاستاز را می توان در ۱ جلسه و یا در زمانهای متفاوت از هم انجام داد. اولیگو متاستاز در کنسر کلیه به بیمارانی اطلاق می شود که با جراحی امکان صفر کردن رزیجو تومور فراهم باشد.
- در بعضی بیماران با فشار توده بر روی کانال نخاعی و یا امکان شکستگی قریب الوقوع در استخوان های تحمل کننده وزن، انجام جراحی می تواند مناسب باشد.

3. درمانهای سیستمیک در stage 4:

درمانهای سیستمیک توصیه شده توسط NCCN در بیماران stage 4 کنسر کلیه بر حسب نوع هیستولوژی (کلیر و یا غیر کلیر سل) و همچنین ریسک گروه بیمار بر مبنای مدل های پروگنوستیک IMDC و MSKCC در جداول زیر آورده شده است. توصیه های ذکر شده بر مبنای گروه بندی از لحاظ شواهد موجود، از ۱ تا ۳ دسته بندی شده است که به صورت زیر می باشد:

- گروه ۱: براساس شواهد با اعتبار بالا نوشته شده و توافق یک دست که مداخله مذکور مفید می باشد.
- گروه 2a: براساس شواهد با اعتبار پایین نوشته شده اما توافق یک دست در مورد مفید بودن مداخله مذکور وجود دارد.
- گروه 2b: براساس شواهد با اعتبار پایین نوشته شده. توافق در مورد مفید بودن مداخله مذکور وجود دارد.
- گروه ۳: براساس هر شواهدی از هر دسته از اعتبار بدست آمده اما مخالفت و عدم توافق جمعی در مورد مفید بودن آن وجود دارد.

FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY			
Risk	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Favorable ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib + nivolumab^b (category 1) • Lenvatinib + pembrolizumab^b (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + avelumab^b • Cabozantinib (category 2B) • Ipilimumab + nivolumab^b • Pazopanib • Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Active surveillance^c • Axitinib (category 2B) • High-dose IL-2^d (category 2B)
Poor/intermediate ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib + nivolumab^b (category 1) • Ipilimumab + nivolumab^b (category 1) • Lenvatinib + pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + avelumab^b • Pazopanib • Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib (category 2B) • High-dose IL-2^d (category 3) • Temezirolimus^e (category 3)

SUBSEQUENT THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
<ul style="list-style-type: none"> • Cabozantinib (category 1) • Lenvatinib + everolimus • Nivolumab^b (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib (category 1) • Axitinib + pembrolizumab^b • Cabozantinib + nivolumab^b • Ipilimumab + nivolumab^b • Lenvatinib + pembrolizumab^b • Pazopanib • Sunitinib • Tivozanib^g (category 1) • Axitinib + avelumab^b (category 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Everolimus • Bevacizumab^f (category 2B) • High-dose IL-2 for selected patients^d (category 2B) • Sorafenib (category 3) • Temezirolimus^e (category 2B) • Belzutifan (category 2B)

SYSTEMIC THERAPY FOR NON-CLEAR CELL HISTOLOGY ^h		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
<ul style="list-style-type: none"> • Clinical trial • Cabozantinib • Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Lenvatinib + everolimus • Nivolumab^b • Nivolumab + cabozantinib • Pembrolizumab^b 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib • Bevacizumab^f • Bevacizumab^f + erlotinib for selected patients with advanced papillary RCC including hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC)-associated RCC (See HRC-C-D) • Bevacizumab^f + everolimus • Erlotinib • Everolimus • Nivolumab + ipilimumab (category 2B) • Pazopanib • Temezirolimus^e (category 1 for poor-prognosis risk group; category 2A for other risk groups)

از بین داروهای ذکر شده در جدول فوق، داروی پمبرولیزوماب با نام تجاری Keytruda و سانیتینیب با نام تجاری Sutent در فارماکوپه کشوری وجود دارد.

از لحاظ اثرات درمانی این دو دارو و تاثیر آنها در overall survival (OS) و progression free survival (PFS) مطالعات متعددی وجود دارند. در مطالعه Keynote-426 (Rini et al, 2019, Powels et al, 2020) دو گروه دارویی پمبرولیزوماب + اکسیتینیب با سانیتینیب در بیماران با کسر کلیه RCC کلیر سل متاستاتیک در ریسک گروه های مختلف مقایسه شده است که در گروه پمبرولیزوماب + اکسیتینیب PFS ۱۵.۴ ماه (95% CI, 12.7–18.9) و در گروه سانیتینیب ۱۱.۱ ماه (95% CI, 9.1–12.5) بدست آمده است که در مقایسه HR: 0.71 (95% CI, 0.60–0.84) $P < .0001$ به نفع گروه پمبرولیزوماب گزارش شده است. در مقایسه OS، OS هدف در گروه پمبرو بدست نیامده ولی در گروه سانیتینیب عدد ۳۵.۷ ماه (95% CI, 33.3–[NR]) بدست آمده است. در مطالعات دیگری همچون *checkmate 9Er* (choeiri et al, 2021) *checkmate 214* (Motzer et al, 2018) CLEAR (Motzer et al, 2021) اثرات سانیتینیب در بیماران متاستاتیک بررسی شده اند که عدد های مشابه از لحاظ OS و PFS برای این دسته از بیماران بدست آمده است. با توجه به میزان افزایش بقای بیمار، عوارض جانبی بسیار زیاد و همچنین هزینه بسیار بالای درمانهای سیستمیک، در حال حاضر انتخاب این دسته دارویی در بیماران بسته به صحبت بین پزشک و بیمار به صورت مشترک تصمیم گیری می شود و توصیه اکید در مورد انتخاب آنها وجود ندارد.

^۴ رادیوتراپی همراه با داروهای تنظیم کننده متابولیسم استخوانی مانند بیس فسفونات ها (زولندرونیک اسید) یا مهارکننده های RANK مانند دنوزوماب به منظور تسکین داده می شود (بخصوص در در متاستاز های دردناک استخوانی). برای تجویز این داروها، کلرانس کراتینین بایستی بالاتر از ۳۰ سی سی ۱ دقیقه باشد. کلسیم و ویتامین دی کمی هم تجویز شود.

^۵ رادیوتراپی استریوتاکتیک، در صورت وجود، یک درمان جایگزین جراحی در بیماران با متاستاز محدود مغزی می باشد. در بیماران با متاستاز های متعدد مغزی، رادیوتراپی کل مغز پیشنهاد می شود.

Stage 4

- شرح حال و معاینه هر ۶ تا ۱۶ هفته در بیماران دریافت داروهای سیستمیک (برحسب قضاوت پزشک قابل تغییر می باشد)
 - ارزیابی آزمایشگاهی برحسب داروی سیستمیک استفاده شده انجام میشود.
- تصویر برداری قفسه سینه، شکم و لگن:
- سی تی اسکن یا MRI به عنوان پایه سپس تکرار هر ۶ تا ۱۶ هفته بر حسب قضاوت بالینی پزشک و وضعیت کلینیکی بیمار
 - MRI مغز (ارجح) یا سی تی اسکن مغز به عنوان پایه و یا در صورت اندیکاسیون کلینیکی، سپس تکرار سالانه بر حسب وضعیت بیمار
 - MRI ستون فقرات در صورت اندیکاسیون بالینی
 - اسکن استخوان در صورت اندیکاسیون بالینی

عود بعد از درمان اولیه در stage 4:

در موارد عود به طور کلی درمانهای سیستمیک توصیه می شود.

در بیمارانی که نفرکتومی شده و سالها بعد با وضعیت اولیگو متاستاتیک مراجعه می کنند، امکان انجام متاستاتکتومی، رادیوتراپی استریوتاکتیک و یا درمانهای ابلیتیو علاوه بر درمان سیستماتیک وجود دارد.

فالو آپ بعد از درمان در موارد عود همانند بیماری اولیه با stage 4 می باشد.

توصیه در مورد کنسر های کلیه وراثتی:

در چه مواردی به کنسر های کلیه وراثتی شک بکنیم:

1. تشخیص RCC در سن ۴۶ سالگی یا کمتر
2. وجود توده های متعدد و یا دو طرفه و یا وجود کنسر کلیه در ۱ نفر یا بیشتر از افراد فامیل درجه ۱ یا ۲

توصیه در این موارد انجام مشاوره ژنتیک جهت شناسایی افراد در معرض خطر می باشد و در صورتی که امکان آن موجود نباشد، بایستی پیگیری زودرس با سی تی اسکن یا MRI انجام شود.

توصیه در مورد درمان کیست های کلیه:

درمان کیست های بوسنیاک ۳ کلیه مانند کنسر های لوکالیزه می باشد. همچنین در این بیماران انجام پیگیری فعال نیز وجود دارد.

کیست های بوسنیاک ۴ بایستی مانند کنسر های لوکالیزه کلیه درمان شوند.

توصیه در مورد درمان آنژیومیولیپوم کلیه:

پیگیری فعال (Active Surveillance) مناسب ترین درمان در اکثریت موارد آنژیومیولیپوم کلیه می باشد. ارتباط سایز با احتمال خونریزی نامشخص بوده و کات اف ۴ سانتی متر برای شروع اقدام درمانی دیگر مدنظر نمی باشد.

در صورتی که اقدام جراحی برای آنژیومیولیپوم در نظر گرفته شود اولویت با تکنیک های nephron sparing می باشد. مواردی که بایستی درمان مد نظر باشد شامل: درد دائمی، خونریزی توده و در موارد توده های بسیار بزرگ می باشد. بعضی شرایط بیماران نیز ممکن است در انتخاب درمان تأثیر گذار باشد، مانند: بیماران با ریسک بالای ترومای شکم، خانمهای در سنین باروری و کسانی که دسترسی به بیمارستان یا فالو آپ منظم ندارند.

در بیماران نیازمند درمان که توده غیر قابل جراحی و غیر قابل آمبولیزاسیون شریانی دارند، می توان از درمان سیستمیک everolimus استفاده کرد.