

Kombinirana imunoterapija i personalizirani pristup u liječenju karcinoma bubrega – izazovi i perspektive

Combined Immunotherapy and Personalized Approach in Renal Cell Carcinoma Treatment – Challenges and Perspectives

Ivona Antončić^{1, 2*}, Ivona Mićović^{2, 3}, Christophe Štemberger^{2, 3}, Dag Zahirović¹, Dean Markić^{2, 4}

¹ Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za tumore, Rijeka, Hrvatska

² Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

³ Klinički bolnički centar Rijeka, Klinički zavod za patologiju i citologiju, Rijeka, Hrvatska

⁴ Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za urologiju, Rijeka, Hrvatska

Sažetak. Liječenje karcinoma bubrega predstavlja pravi izazov za kliničare zbog biološke heterogenosti i često kasne dijagnoze, pri čemu je kod metastatskih oblika petogodišnje preživljavanje samo 12 %. Uvođenje inhibitora imunoloških kontrolnih točaka (PD-1, PD-L1, CTLA-4) u kombinaciji s inhibitorima tirozin-kinaza značajno je poboljšalo ishode liječenja kod bolesnika s metastatskim rakom bubrega, s medijanom ukupnog preživljavanja od 46 do 53 mjeseca. Adjuvantna primjena pembrolizumaba nakon nefrektomije pokazala je 32-postotno smanjenje rizika od recidiva ili smrti, čime je postala novi standard skrbi za bolesnike visokog rizika. Biomarkeri poput ekspresije PD-L1 i sistemskog imunoinflamatornog indeksa omogućuju stratifikaciju rizika, dok personalizirani testovi ctDNA detektiraju progresiju do 13,6 tjedana prije radioloških promjena. Glavni izazovi uključuju visok postotak imunološki posredovanih nuspojava, atipične odgovore poput pseudoprogresije i hiperprogresije te ekonomska ograničenja zbog visokih troškova terapija. Tumorska heterogenost i mehanizmi rezistencije dodatno otežavaju predviđanje odgovora na terapiju. Buduće mogućnosti liječenja nalaze se u tripletnim kombinacijama, radioterapiji u sinergiji s imunoterapijom te u razvoju prediktivnih modela umjetne inteligencije za precizniju personalizaciju tretmana. Integracija različitih biomarkera i strojnog učenja obećava poboljšanje kliničke odluke i smanjenje toksičnosti, čime će se postići održiviji i učinkovitiji model skrbi za bolesnike s uznapredovanim karcinomom bubrega.

Ključne riječi: biomarkeri; imunoterapija; karcinom bubrega

Abstract. The treatment of kidney cancer presents a significant challenge for clinicians due to its biological heterogeneity and often late diagnosis, with metastatic forms having a five-year survival rate of only 12%. The introduction of immune checkpoint inhibitors (PD-1, PD-L1, CTLA-4) in combination with tyrosine kinase inhibitors has significantly improved treatment outcomes, with a median overall survival of 46 to 53 months. Adjuvant use of pembrolizumab after nephrectomy has shown a 32% reduction in the risk of recurrence or death, establishing it as the new standard of care for high-risk patients. Biomarkers such as PD-L1 expression and the systemic immune-inflammation index enable risk stratification, while personalized ctDNA tests can detect disease progression up to 13.6 weeks before radiological changes. Major challenges include a high rate of immune-mediated side effects, atypical responses such as pseudoprogression and hyperprogression and economic constraints due to the high cost of therapies. Tumor heterogeneity mechanisms of resistance further complicate the prediction of therapeutic response. Future treatment possibilities lie in triplet combinations, radiotherapy in synergy with immunotherapy and the development of AI-based predictive models for more precise personalization of treatment. Integrating various biomarkers and machine learning promises to improve clinical decision-making and reduce toxicity, thus achieving a more sustainable and effective care model for patients with advanced kidney cancer.

Keywords: biomarkers; immunotherapy; kidney cancer

***Dopisni autor:**

Ivona Antončić, dr. med.

Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za tumore

Krešimirova 42, 51 000 Rijeka, Hrvatska

E-mail: ivona.jerkovic@kbc-rijeka.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Karcinom bubrega (engl. *Renal Cell Carcinoma*, RCC) predstavlja značajan onkološki izazov zbog svoje biološke heterogenosti, često kasne dijagnoze i ograničenih mogućnosti liječenja u metastatskoj fazi. Unatoč napretku u kirurškim i ciljanim terapijama, ukupni ishodi liječenja ostaju suboptimalni, osobito kod uznapredovanih oblika bolesti. Posljednjih godina, razvoj imunoterapije, posebice inhibitora imunoloških kontrolnih točaka (engl. *checkpoint inhibitors*, CPI), doveo je do revolucionarnih pomaka u liječenju karcinoma bubrega. Međutim, unatoč impresivnim rezultatima kod dijela bolesnika, značajan broj pacijenata ne ostvaruje dugotrajnu korist, što ukazuje na potrebu za personaliziranim pristupom i razvojem novih kombiniranih strategija liječenja. Ovaj pregledni članak daje sveobuhvatan prikaz najnovijih spoznaja o kombiniranoj imunoterapiji i personaliziranim pristupima u liječenju uznapredovanog karcinoma bubrega, s posebnim naglaskom na ulogu novih biomarkera, modela za predikciju odgovora na terapiju te izazove i perspektive u kliničkoj primjeni.

BIOLOŠKA OSNOVA I EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA BUBREGA

Epidemiologija karcinoma bubrega

Karcinomi bubrega čine 80–85 % svih primarnih tumora bubrega. Najčešći podtip je svjetlostanični karcinom (engl. *clear cell Renal Cell Carcinoma*, ccRCC), a javljaju se još i papilarni i kromofobni RCC. Onkocitomi, tumori sabirnih kanalića i sarkomi čine zasebne skupine tumora bubrega¹. RCC je dvostruko češći kod muškaraca, a najčešće se javlja u dobi između 60. i 80. godine². RCC globalno godišnje bilježi oko 400 000 novih bolesnika i 175 000 smrti, s trendom porasta incidencije, osobito u zemljama nižeg i srednjeg dohotka³. U Europi, iako je incidencija u porastu, smrtnost opada zahvaljujući ranijoj dijagnostici i napretku liječenja, dok je u Hrvatskoj incidencija RCC-a kontinuirano rasla od 2001. do 2019. godine (prosječni godišnji porast od 2,5 %), uz pad smrtnosti u posljednjem desetljeću. Na razini Hrvatske čini 2–3 % svih maligniteta, s godišnjom incidencijom 4 – 7 bolesnika na 100 000 stanovnika⁴. Petogodišnje preživljavanje iznosi oko 75 % gledajući

ukupno za sve stadije, što se pripisuje ranijoj dijagnostici i napretku u liječenju⁵. No, treba naglasiti da je kod lokaliziranih tumora petogodišnje preživljavanje 93 %, dok je kod metastatskih oblika stopa preživljavanja samo 12 %⁵. Bolest se često otkriva slučajno, u asimptomatskom stadiju, ultrazvučnim pregledima koji su rađeni u sklopu sistematskih pregleda ili zbog drugih tegoba bolesnika, a više od 30 % bolesnika ima metastatsku bolest u trenutku dijagnoze⁶.

Liječenje karcinoma bubrega izazovno je zbog heterogenosti i agresivnosti tumora, a bolesnici s metastatskim oblicima imaju nisku stopu preživljavanja. Uvođenje imunoterapije i inhibitora tirozin-kinaze te njihovih kombinacija značajno je poboljšalo ishode liječenja kod metastatske bolesti, a adjuvantna primjena pembrolizumaba dokazano smanjuje rizik recidiva i postaje novi standard skrbi.

Rizični čimbenici

Najvažniji su rizični čimbenici pušenje (povećanje rizika za 50 %), hipertenzija, pretilost, (adipozno tkivo posreduje proinflamatorne citokine), kronična bubrežna bolest, izloženost toksinima (npr. kadmiju, azbestu, derivatima nafte), dugotrajna upotreba analgetika te nasljedni sindromi^{7–11}. Genetska predispozicija posebno je izražena kod osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom, ranom pojavom bolesti ili multifokalnim/bilateralnim tumorima¹².

GENETSKE PROMJENE I MOLEKULARNA OSNOVA

Svjetlostanični karcinom bubrega (ccRCC) najčešći je podtip karcinoma bubrega te od njega boluje 75–85 % svih bolesnika. Ključna je genetska promjena gubitak kratkog kraka kromosoma 3 (3p), gdje se nalazi gen VHL¹³. Inaktivacija tumorsupresorskog gena VHL dovodi do nakupljanja HIF-1 α i potiče angiogenezu, što je centralni događaj za nastanak svjetlostaničnog karcinoma bubrega¹⁴. Ostale važne mutacije uključuju PBRM1 (33–41 % bolesnika, također na 3p, uključen u remodeliranje kromatina) i BAP1 (10–19 %, povezan s agresivnijim tumorima i lošijom prognozom)^{14–16}.

Česte su i promjene na razini cijelih kromosoma: gubitak 3p (91–94 %), dobitak 5q (67–69 %), gubitak 14q (42–45 %) ¹⁴. Mutacije u genima za modifikaciju histona (SETD2, JARID1C) i poremećaji u putu ubikvitin-proteasoma (VHL, BAP1) dodatno pridonose razvoju tumora ^{14, 17, 18}. Ponekad se bilježe i promjene u genima za staničnu diobu (TP53, RAS), iako rjeđe ¹⁹.

Papilarni karcinom bubrega (pRCC) drugi je po učestalosti i čini 10–15 % svih RCC-a. Razlikujemo tip 1 i tip 2. Tip 1 često je povezan s mutacijama u genu MET (do 20 % bolesnika), a povećanje kopija kromosoma 7 (gdje se nalazi MET) nalazi se u 81 % tipa 1. Tip 2 je genetski i morfološki heterogen, često agresivniji, rjeđe s MET mutacijama, a neki su reklasificirani kao FH-deficijentni tumori ^{20, 21}. Klasifikacija papilarnog karcinoma bubrega na tip 1 i 2 postupno se napušta jer su molekularne studije (npr. analiza dobivanja kromosoma 7 i 17) otkrile znatna preklapanja između ovih dviju skupina, ukazujući na to da se radi o morfološkim varijacijama unutar istog tumorskog entiteta. Novija klasifikacija WHO-a (2022.) favorizira molekularno definirane kategorije koje preciznije odražavaju tumorsku biologiju i prognozu ^{22, 23}.

Kromofobni karcinomi bubrega javljaju se u 5–10 % bolesnika. Karakterizira ih gubitak više kromosoma (1, 2, 6, 10, 13, 17, 21), ali ne i 3p. Specifična je pojačana ekspresija protoonkogeno KIT ^{24, 25}.

Poznati su i neki rijetki molekularno definirani podtipovi RCC-a:

- FH-deficijentni RCC: bialelijska inaktivacija gena FH, često agresivni tumori ^{26–29}
- translokacijski RCC (MiT/TFE): fuzija TFE3, TFEB ili MITF s drugim genima, češći u mlađih osoba, često lošija prognoza ^{30–32}
- SDH-deficijentni RCC: gubitak gena SDHB, dio je nasljednog sindroma s povećanim rizikom za druge tumore ^{33–35}
- SMARCB1-deficijentni RCC: najčešće kod bolesnika s anemijom srpastih stanica, agresivan tijek ^{36–39}
- ELOC-mutirani RCC (TCEB1): gubitak funkcije gena ELOC, indolentan tijek ⁴⁰.

Sarkomatoidna histološka komponenta može se javiti u svim podtipovima RCC-a i povezana je s lošijom prognozom. Tumori sa sarkomatoidnom histologijom često imaju mutacije u genima BAP1,

NF2, CDKN2A i pojačanu ekspresiju PD-L1, što ih čini osjetljivijima na imunoterapiju ⁴¹.

Recentna istraživanja ukazuju i na ulogu proteina KRAB-ZNF u regulaciji tumorske dediferencijacije i interakciji s imunološkim sustavom, gdje je nizak ekspresijski profil ovih proteina povezan s lošijom prognozom ⁴².

Genomske studije u tijeku nastavljaju identificirati podskupine tumora s karakterističnim imunološkim mikrookolišem, što otvara mogućnosti za personalizirane terapijske pristupe. Razumijevanje ovih molekularnih mehanizama omogućilo je razvoj ciljane i personalizirane terapije te predstavlja temelj za buduće napretke u liječenju RCC-a ⁴¹.

LIJEČENJE KARCINOMA BUBREGA

Liječenje RCC-a ovisi o stadiju bolesti i općem zdravstvenom stanju bolesnika, a može uključivati kirurgiju, sistemska terapija, radioterapiju i palijativne metode. Kirurška resekcija (parcijalna ili kompletna nefrektomija) predstavlja osnovu liječenja lokaliziranih tumora bubrega te nudi mogućnost izlječenja kod ograničenih tumora. Kod metastatskog RCC-a može se razmotriti citoreduktivna nefrektomija radi smanjenja tumorske mase i poboljšanja učinkovitosti sistemske terapije. Operacija može biti provedena otvoreno, laparoskopski ili uz pomoć robota, ovisno o lokalizaciji i veličini tumora te dostupnoj opremi. Adjuvantna sistemska terapija (imunoterapija) može se primijeniti kod bolesnika s visokim rizikom od povrata bolesti nakon operacije, osobito s ciljem produženja vremena bez povrata i ukupnog preživljavanja. Za uznapredovane ili metastatske oblike liječenje uključuje ciljanu terapiju i/ili imunoterapiju. Radioterapija nije standard za terapiju lokaliziranih karcinoma, već se trenutno koristi uglavnom u palijativne svrhe, ali razvojem sve naprednijih tehnika radioterapije značajno se proširuju indikacije za ovu metodu liječenja. Odluka o izboru terapije donosi se multidisciplinarno i personalizirano za svakog bolesnika ⁴³.

IMUNOTERAPIJA U LIJEČENJU KARCINOMA BUBREGA

Povijesni razvoj

Imunoterapija ima dugu i zanimljivu povijest u liječenju karcinoma bubrega, osobito u kontekstu

metastatskog RCC-a. Prvi značajni iskoraci zabilježeni su tijekom 80-ih i 90-ih godina 20. st. primjenom citokina, poput interleukina-2 (IL-2) i interferona-alfa. Iako su ti rani oblici imunoterapije omogućili dugotrajne odgovore kod manjeg broja bolesnika, njihova je učinkovitost bila ograničena, a toksičnost značajna⁴⁴. Pravi preokret u liječenju nastaje pojavom inhibitora imunoloških kontrolnih točaka (CPI) kao što su inhibitori PD-1 (programirani receptor smrti 1; engl. *Programmed Death-1*), PD-L1 (programirani ligand smrti 1; engl. *Programmed Death-Ligand 1*) i CTLA-4 (protein povezan s citotoksičnim T-limfocitima 4; engl. *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4*). Nivolumab je 2015. godine postao prvi odobreni CPI za liječenje metastatskog RCC-a nakon progresije na terapiju tirozin-kinaznim inhibitorima (TKI), čime je otvoreno novo poglavlje u liječenju ove bolesti⁴⁵.

Kombinirana imunoterapija

Imunoterapija je u posljednjih nekoliko godina postala temeljni dio liječenja metastatskog RCC-a, a odnedavno je i standard adjuvantnog liječenja bolesnika koji boluju od svjetlostaničnog karcinoma bubrega srednjeg i visokog rizika za povrat bolesti. Ključni napredak postignut je uvođenjem inhibitora CPI, osobito PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), PD-L1 (avelumab, atezolizumab) i CTLA-4 (ipilimumab), koji se koriste samostalno ili u kombinaciji s inhibitorima TKI poput aksitiniba, kabozantiniba i lenvatiniba. Kombinacije imunoterapije i inhibitora TKI značajno su poboljšale ukupno preživljavanje, stopu odgovora i vrijeme do progresije bolesti u odnosu na raniji standard, sunitinib. Odluka o izboru terapije temelji se na riziku IMDC (model rizika međunarodnog konzorcija za bazu podataka o metastatskom karcinomu bubrenih stanica; engl. *International*

Metastatic RCC Database Consortium), komorbiditetima, profilu nuspojava i preferencijama bolesnika te dostupnosti lijekova. Uvijek se donosi slijedeći načelo multidisciplinarnosti, na uroonkološkim konzilijima pojedinih ustanova, kako bi se smanjila pristranost pri odбору terapije i osiguralo poštivanje koncepta medicine temeljene na dokazima. U nastavku slijedi prikaz najvažnijih imunoterapijskih režima, relevantnih kliničkih studija, učinkovitosti, nuspojava i kriterija za odabir terapije kod različitih podtipova karcinoma bubrega.

Mehanizam djelovanja imunoterapije i tirozin-kinaznih inhibitora

Inhibitori PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), PD-L1 (avelumab, atezolizumab) i CTLA-4 (ipilimumab) djeluju tako da blokiraju signalne puteve koji tumorskim stanicama omogućuju izbjegavanje imunološkog nadzora. Time se ponovno aktiviraju T-limfociti i potiče imunološki odgovor na tumorske stanice⁴⁶. TKI (aksitinib, kabozantinib, lenvatinib) inhibiraju signalne puteve važne za angiogenezu i proliferaciju tumora, a u kombinaciji s imunoterapijom ostvaruju sinergistički učinak na kontrolu bolesti⁴⁷. Rezultati četiriju faza triju ključnih studija o kombinacijama PD-1/CTLA-4 i inhibitora TKI u uznapredovanom RCC-u sažete su prikazani u Tablici 1.

Ključne kombinacije imunoterapije i inhibitora TKI u prvoj liniji liječenja metastatskog RCC-a

Nivolumab + ipilimumab

Kombinacija nivolumaba i ipilimumaba preporučuje se u prvoj liniji liječenja metastatskog RCC-a za bolesnike s intermedijarnim i visokim IMDC rizikom, na temelju studije CheckMate 214. U toj je studiji medijan ukupnog preživljavanja iznosio 47 mjeseci za kombinaciju, u odnosu na 26,6 mje-

Tablica 1. Ključna klinička ispitivanja kombinirane imunoterapije u prvoj liniji liječenja metastatskog karcinoma bubrega

Kombinacija	Studija	IMDC rizik	OS medijan (mjeseci)	PFS medijan (mjeseci)	ORR (%)
Nivolumab + ipilimumab	CheckMate 214	Srednji i visoki	47	11,6	42
Pembrolizumab + aksitinib	KEYNOTE-426	Sve skupine	47,2	15,7	60,6
Nivolumab + kabozantinib	CheckMate 9ER	Sve skupine	46,5	16,4	55,7
Lenvatinib + pembrolizumab	CLEAR (KEYNOTE-581)	Sve skupine	53,7	23,9	71,3

IMDC – *International Metastatic RCC Database Consortium* – model definiranja rizičnih skupina za progresiju bolesti; OS – *overall survival* – ukupno preživljavanje; PFS – *Progression Free Survival* – preživljavanje bez progresije bolesti; ORR – *Objective Response Rate* – stopa objektivnog odgovora

seći za sunitinib, dok je stopa objektivnog odgovora bila 42 % prema 27 %. Kombinacija je dovela do većeg udjela potpunih odgovora i duljeg trajanja odgovora. Nuspojave su češće imunološki posredovane (dermatitis, kolitis, hepatitis, endokrinopatije), ali su većinom reverzibilne uz pravovremeno liječenje. Ova kombinacija osobito je pogodna za bolesnike kod kojih je cilj dugotrajna remisija i mogućnost prekida terapije nakon postignutog odgovora⁴⁸. Nakon praćenja od 99 mjeseci, kombinacija nivolumaba i ipilimumaba u odnosu na sunitinib pokazala je značajno bolje ukupno preživljavanje (53 prema 38 mjeseci) i veći udio bolesnika koji su preživjeli sedam i pol godina (35 % prema 25 %). Posebno kod bolesnika srednjeg i visokog rizika, ova kombinacija daje bolje rezultate u preživljavanju i trajanju odgovora, s više potpunih odgovora i duljim razdobljem bez terapije. Kod bolesnika povoljnog rizika, ukupno je preživljavanje nešto više, ali bez statističke značajnosti, dok je trajanje odgovora i razdoblje bez terapije također dulje u skupini koja je primala kombinaciju. Ključna prednost ove kombinacije jest mogućnost dugotrajnih i trajnih odgovora te značajno dulje razdoblje bez potrebe za daljnjom terapijom u odnosu na inhibitore TKI⁴⁹.

Pembrolizumab + aksitinib

Djelotvornost kombinacije pembrolizumaba i aksitiniba potvrđena je u studiji KEYNOTE-426. Najnoviji rezultati petogodišnje analize studije KEYNOTE-426 dodatno potvrđuju superiornost kombinacije pembrolizumaba i aksitiniba u odnosu na sunitinib u liječenju uznapredovanog karcinoma bubrežnih stanica. Medijan ukupnog preživljavanja (OS) u skupini koja je primala pembrolizumab i aksitinib, iznosio je 47,2 mjeseca, u usporedbi s 40,8 mjeseci u skupini koja je primala sunitinib. Petogodišnja stopa ukupnog preživljavanja bila je 41,9 % za kombiniranu terapiju, naspram 37,1 % za sunitinib. Također, stopa objektivnog odgovora (ORR) bila je viša u skupini koja je primala kombinaciju (60,6 % naspram 39,6 %), a medijan preživljavanja bez progresije bolesti iznosio je 15,7 mjeseci za kombinaciju u odnosu na 11,1 mjesec za sunitinib. Trajanje odgovora bilo je značajno dulje u skupini koja je primala pembrolizumab i aksitinib (23,6 mjeseci) u odnosu na sunitinib (15,3 mjeseca). Ovi rezultati ukazuju na trajnu kliničku korist kombi-

rane imunoterapije i ciljane terapije u prvoj liniji liječenja metastatskog RCC-a. Kombinacija je indicirana za sve IMDC skupine, uključujući i bolesnike s povoljnim rizikom. Najčešće su nuspojave hipertenzija, proljev i povišeni jetreni enzimi. Prednost kombinacije je brži i veći postotak odgovora, što je važno kod bolesnika s visokom tumorskom masom ili simptomatskom bolešću^{50, 51}.

Nivolumab + kabozantinib

Najnovija, konačna analiza studije CheckMate 9ER s praćenjem više od pet godina potvrđuje da kombinacija nivolumaba i kabozantiniba značajno poboljšava ishode u prvoj liniji liječenja metastatskog RCC-a u odnosu na sunitinib. Medijan preživljavanja bez progresije bolesti iznosio je 16,4 mjeseca za kombinaciju, naspram 8,3 mjeseca za sunitinib, što predstavlja 42 % smanjenja rizika od progresije ili smrti (HR 0,58; 95 % CI 0,49–0,70). Medijan ukupnog preživljavanja bio je 46,5 mjeseci za kombinaciju, u usporedbi s 35,5 mjeseci za sunitinib, odnosno 21 % smanjenja rizika od smrti (HR 0,79; 95 % CI 0,65–0,96). Stopa objektivnog odgovora ostala je viša za kombinaciju (55,7 % naspram 27,4 %), a medijan trajanja odgovora bio je 22,0 mjeseci za kombinaciju i 15,2 mjeseca za sunitinib. Kompletan odgovor postignut je kod 14 % bolesnika liječenih kombinacijom, a sigurnosni profil bio je u skladu s prethodnim analizama, bez novih neočekivanih nuspojava. Ovi rezultati potvrđuju da kombinacija nivolumaba i kabozantiniba ostaje standard skrbi u prvoj liniji liječenja metastatskog RCC-a. Kombinacija je pogodna za sve IMDC skupine, a nuspojave uključuju proljev, hipertenziju i hepatotoksičnost⁵².

Lenvatinib + pembrolizumab

Najnovija, konačna analiza faze III studije CLEAR (KEYNOTE-581) s gotovo pet godina praćenja potvrdila je dugotrajnu korist kombinacije lenvatiniba i pembrolizumaba u prvoj liniji liječenja metastatskog RCC-a. Kombinacija lenvatiniba i pembrolizumaba pokazala je dosljedno bolju učinkovitost u odnosu na sunitinib. Medijan ukupnog preživljavanja za bolesnike liječene kombinacijom iznosio je 53,7 mjeseci, dok je u skupini koja je primala sunitinib iznosio 54,3 mjeseca, uz povoljan *hazard ratio* za smanjenje rizika od smrti (HR 0,79; 95 % CI 0,63–0,99). Stopa ukupnog preživljavanja nakon

36 mjeseci bila je 66,4 % za bolesnike liječene kombinacijom, u usporedbi sa 60,2 % za sunitinib. Medijan preživljavanja bez progresije bolesti iznosio je 23,9 mjeseci za kombinaciju lenvatiniba i pembrolizumaba, dok je za sunitinib bio 9,2 mjeseca (HR 0,47; 95 % CI 0,38–0,57). Stopa objektivnog odgovora iznosila je 71,3 % za kombinaciju, u usporedbi s 36,7 % za sunitinib, a potpuni odgovor postignut je kod 17 % bolesnika liječenih kombinacijom. Sigurnosni profil bio je zadovoljavajući, bez pojave novih sigurnosnih rizika tijekom dugotrajnog praćenja. Ovi podatci potvrđuju da lenvatinib u kombinaciji s pembrolizumabom ostaje standard skrbi u prvoj liniji liječenja metastatskog RCC-a. Ova kombinacija posebno je učinkovita kod bolesnika s visokim rizikom i potrebom za brzim smanjenjem tumorske mase. Nuspojave su češće, osobito hipertenzija, proljev i gubitak težine, ali se dobro kontroliraju prilagodbom doze⁵³.

Avelumab + aksitinib

Konačna analiza faze III studije JAVELIN Renal 101, s najdužim praćenjem do sada za kombinaciju imunoterapije i inhibitora TKI, pokazala je da kombinacija avelumaba i aksitiniba u prvoj liniji liječenja metastatskog RCC-a pruža dugotrajnu učinkovitost i upravljiv sigurnosni profil. U ukupnoj populaciji bolesnika medijan ukupnog preživljavanja iznosio je 44,8 mjeseci za avelumab i aksitinib, u usporedbi s 38,9 mjeseci za sunitinib, no ta razlika nije dosegla statističku značajnost (HR 0,88; $p = 0,067$). Medijan preživljavanja bez progresije bolesti bio je 13,9 mjeseci za kombinaciju, dok je za sunitinib iznosio 8,5 mjeseci (HR 0,66; $p < 0,0001$), a stopa objektivnog odgovora bila je 59,7 % za kombinaciju u odnosu na 32,0 % za sunitinib. Trajanje odgovora također je bilo dulje u skupini koja je primala avelumab i aksitinib (medijan 19,4 mjeseca) u odnosu na sunitinib (14,5 mjeseci). Ovi rezultati potvrđuju dugoročnu kliničku korist i sigurnost ove kombinacije, iako ukupno preživljavanje nije bilo statistički značajno bolje u odnosu na sunitinib. Zbog toga se ova kombinacija rjeđe koristi u odnosu na prethodno navedene režime⁵⁴.

Učinkovitost i odabir terapije prema IMDC riziku

IMDC kriteriji koriste se za procjenu prognoze bolesnika s metastatskim RCC-om za odabir optimalne terapije. Model uključuje šest prognostičkih

čimbenika: Karnofskyjev status manji od 80 %, hemoglobin ispod donje granice normale, vrijeme od dijagnoze do početka sistemske terapije kraće od 12 mjeseci, povišene vrijednosti serumskog kalcija, trombocita i neutrofila iznad gornje granice normale. Bolesnici se prema broju prisutnih čimbenika svrstavaju u tri skupine: niskog rizika (0 čimbenika), srednjeg rizika (1-2 čimbenika) i visokog rizika (3 ili više čimbenika). Ova klasifikacija pomaže u procjeni očekivanog ishoda i odabiru najprikladnije sistemske terapije⁵⁵.

Nizak rizik: Kod asimptomatskih bolesnika s malim tumorskim opterećenjem može se razmotriti aktivan nadzor. Ako je potreban brzi odgovor, preferiraju se kombinacije imunoterapije/TKI (pembrolizumab + aksitinib, lenvatinib + pembrolizumab, kabozantinib + nivolumab), dok je monoterapija manje učinkovita⁵⁶.

Srednji i visoki rizik: Standard su kombinacije imunoterapije (nivolumab + ipilimumab) ili imunoterapija/TKI. Nivolumab + ipilimumab preferira se kod bolesnika bez životno ugrožavajuće bolesti zbog činjenice da je potreban duži odgovor na terapiju. Kombinacije imunoterapija/TKI pogodne su kod simptomatskih bolesnika i onih s brzim napredovanjem bolesti kod kojih želimo brži odgovor na terapiju⁵⁶.

Imunoterapija u nejasnim i rijetkim podtipovima karcinoma bubrega

Imunoterapija pokazuje značajnu učinkovitost kod sarkomatoidnog RCC-a, agresivnog podtipa s lošom prognozom. Studije potvrđuju da kombinacija nivolumaba i ipilimumaba postiže višestruko bolje rezultate od sunitiniba, s medijanom ukupnog preživljavanja od 49 mjeseci (prema 14 mjeseci za sunitinib) i stopom potpunih odgovora od 23 %. Povišena ekspresija PD-L1 na tumorskim stanicama povezana je s boljim odgovorom na imunoterapiju, što je posebno izraženo kod ovog podtipa. Primjena imunoterapije u prvoj liniji liječenja smanjuje rizik progresije za 55 % i omogućuje dugotrajne remisije, čak i kod bolesnika s uznapredovanom bolešću⁵⁷. Kod papilarnog, kromofobnog i translokacijskog karcinoma bubrega podatci su ograničeni, ali se imunoterapija i kombinacije s inhibitorima TKI koriste prema analogiji sa svjetlostaničnim karcinomom bubrega. Najčešće korištene kombinacije jesu nivolumab + ipili-

mumab, lenvatinib + pembrolizumab i nivolumab + kabozantinib. Kod bolesnika koji nisu kandidati za imunoterapiju, koristi se ciljana terapija (npr. kabozantinib, sunitinib, everolimus)⁵⁷.

Terapija u drugoj i kasnijim linijama

Nakon progresije na prvu liniju imunoterapije ili kombinirane terapije preporučuje se prelazak na ciljane lijekove (kabozantinib, lenvatinib + everolimus, tivozanib, aksitinib, pazopanib). Nivolumab kao monoterapija ostaje važna opcija za bolesnike koji su prethodno liječeni terapijom VEGFR-TKI, na temelju studije CheckMate 025, gdje je medijan ukupnog preživljavanja bio 25,8 mjeseci za nivolumab u odnosu na 19,7 mjeseci za everolimus⁵⁸.

Biomarkeri poput PD-L1 i ctDNA omogućuju ranu detekciju progresije i stratifikaciju rizika u oboljelih od karcinoma bubrega. Budućnost leži u kombiniranim terapijama, integraciji biomarkera i modela umjetne inteligencije za personaliziranu i učinkovitu skrb ove skupine bolesnika.

Posebnosti i osvrt na smjernice

Imunoterapija se može sigurno primjenjivati i kod bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom, starijih bolesnika te onih s metastazama u središnjem živčanom sustavu ili kosti. Nuspojave imunoterapije uključuju imunološki posredovane reakcije (dermatitis, kolitis, hepatitis, endokrinopatije), dok inhibitori TKI najčešće uzrokuju hipertenziju, proljev i hepatotoksičnost. Većina je nuspojava reverzibilna uz pravovremeno prepoznavanje i liječenje.

Prema smjernicama ESMO-a (Europsko društvo za medicinsku onkologiju; engl. *European Society for Medical Oncology*) i NCCN-a (Nacionalna sveobuhvatna mreža za rak; engl. *National Comprehensive Cancer Network*), imunoterapija ili kombinacije s inhibitorima predstavljaju standard u liječenju uznapredovanog karcinoma bubrega. Izbor terapije individualizira se na temelju IMDC rizika, komorbiditeta, očekivanih nuspojava i preferencija bolesnika. Obje smjernice kao standardnu prvu liniju terapije za metastatski ccRCC navode kombinacije imunoterapije (npr. nivolumab + ipilimumab) ili kombinacije imunoterapije i inhibitora TKI, uzimajući u obzir učinkovitost, sigurnost i komorbiditete

bolesnika. Smjernice također naglašavaju važnost praćenja nuspojava i prilagodbe terapije prema individualnim potrebama te ne preporučuju izravne usporedbe između različitih kombinacija zbog razlika u dizajnu kliničkih studija. Ove preporuke temelje se na najnovijim rezultatima kliničkih ispitivanja i redovito se ažuriraju kako bi odražavale nove dokaze i terapijske mogućnosti. U tijeku su i istraživanja novih kombinacija, biomarkera i personalizirane medicine, kao i uvođenje novih lijekova poput belzutifana (inhibitor HIF-2 α) u kasnijim linijama liječenja^{56, 59}.

Druge kombinacije u istraživanju

U kliničkim ispitivanjima istraživane su različite kombinacije antiangiogene terapije s drugim ciljanim lijekovima ili imunoterapijom u liječenju metastatskog RCC-a. Primjeri takvih kombinacija uključuju bevacizumab s pembrolizumabom, aksitinib s nivolumabom, aksitinib s toripalimabom te belzutifan s kabozantinibom.

Kombinacija bevacizumaba i pembrolizumaba pokazala je obećavajuću djelotvornost i prihvatljiv sigurnosni profil u ranoj fazi ispitivanja, s objektivnom stopom odgovora od 60,9 % i medijanom preživljavanja bez progresije od 20,7 mjeseci u prvoj liniji liječenja⁶⁰. Kombinacija aksitiniba i nivolumaba istražuje se u randomiziranim studijama s ciljem povećanja učinkovitosti kod bolesnika koji ne postižu potpuni odgovor na standardnu imunoterapiju⁶¹.

Posebno se ističe kombinacija aksitiniba i toripalimaba, koja je u fazi III studije RENOTORCH pokazala značajno poboljšanje u odnosu na sunitinib kod bolesnika s metastatskim RCC-om srednjeg i visokog rizika. Medijan preživljavanja bez progresije bio je 18,0 mjeseci za kombinaciju, u usporedbi s 9,8 mjeseci za sunitinib, dok je stopa objektivnog odgovora iznosila 56,7 % za kombinaciju i 30,8 % za sunitinib. Sigurnosni profil bio je usporediv s postojećim terapijama, bez novih sigurnosnih signala⁶².

Kombinacija belzutifana i kabozantiniba također je pokazala trajnu antitumorsku aktivnost u ranoj fazi ispitivanja, s povoljnim sigurnosnim profilom te se provode daljnje studije kako bi se procijenila njezina uloga u liječenju metastatskog RCC-a⁶³. Važno je naglasiti da se primjena ovih kombinacija u liječenju metastatskog RCC-a još uvijek smatra

eksperimentalnom, s izuzetkom nekih odobrenja u pojedinim zemljama (npr. aksitinib/toripalimab u Kini) te nisu uključene u aktualne međunarodne smjernice kao standard skrbi. Daljnja istraživanja i dulje praćenje rezultata nužni su za utvrđivanje njihove stvarne kliničke vrijednosti i eventualno uvrštavanje u globalne preporuke za liječenje metastatskog RCC-a⁵⁷.

Kombinacija imunoterapije i drugih modaliteta liječenja

Kombinacija imunoterapije i ciljanih lijekova svakako još uvijek predstavlja standard liječenja, no postoje i kombinacije s radioterapijom, cjepivima i staničnim terapijama koje su još uvijek u fazi kliničkih ispitivanja i nisu uključene u rutinsku praksu. Ipak, brojna klinička istraživanja koja su u tijeku, ukazuju na to da bi daljnji razvoj i validacija ovih pristupa mogli u budućnosti značajno proširiti terapijske mogućnosti za bolesnike s RCC-om.

Kombinacija imunoterapije i radioterapije

Radioterapija je u prošlosti imala ograničenu ulogu u liječenju RCC-a zbog inherentne radiorezistencije tumora. Međutim, suvremene tehnike – poput stereotaktičke radioterapije (SBRT) i posebno radioterapije ionima ugljika (CIRT), pokazuju znatno veću učinkovitost i sigurnosni profil. Kombinacija imunoterapije (posebno inhibitora CPI) i radioterapije ima snažan biološki temelj: radioterapija može povećati imunogenost tumora, potaknuti oslobađanje neoantigena i pojačati djelovanje imunoterapije. Pretkliničke i rane kliničke studije ukazuju na to da ova kombinacija može nadvladati radiorezistenciju RCC-a i dovesti do boljih kliničkih ishoda, uključujući tzv. apskopalni učinak, gdje lokalna radioterapija izaziva sistemski imunološki odgovor^{64–66}. Radioterapija ionima ugljika posebno je obećavajuća zbog svoje sposobnosti da inducira imunogenu staničnu smrt i remodelira tumorski mikrookoliš, čime dodatno pojačava djelovanje inhibitora CPI. Iako su rezultati obećavajući, potrebno je više kliničkih studija kako bi se precizno odredila uloga ovih kombinacija u standardnoj praksi⁶⁵.

Cjepiva i terapije bazirane na dendritičkim stanicama

Terapijska cjepiva i dendritičke stanice predstavljaju inovativan pristup u liječenju RCC-a, s ciljem

aktivacije specifičnog imunološkog odgovora protiv tumorskih antigena. Dendritičke stanice (DC) mogu se inkubirati tumorskim antigenima i primijeniti kao cjepivo, što rezultira aktivacijom T-stanica specifičnih za tumor. Klinička ispitivanja pokazala su da DC cjepiva mogu izazvati imunološki odgovor i stabilizaciju bolesti kod dijela bolesnika, uz minimalnu toksičnost. Kombinacija DC cjepiva s drugim modalitetima, poput ciljanih lijekova (npr. sunitinib) ili imunoterapije, dodatno poboljšava kliničke ishode, iako su ove strategije još uvijek eksperimentalne i nisu dio standardnih smjernica^{67–69}.

Nedavno su predstavljeni rezultati personaliziranih cjepiva temeljenih na neoantigenima, koja su u ranim fazama kliničkih ispitivanja pokazala sposobnost indukcije snažnog imunološkog odgovora i dugotrajne remisije kod bolesnika s metastatskim RCC-om. Ova cjepiva često se kombiniraju s inhibitorima CPI radi dodatnog pojačanja imunološkog odgovora⁷⁰.

Terapija CAR-T i druge inovativne kombinacije

Terapija pomoću T-stanica s himernim antigenim receptorom (CAR-T) predstavlja novi iskorak u liječenju RCC-a. U ranim fazama kliničkih ispitivanja terapija CAR-T usmjerena na antigen CD70 pokazala je obećavajuće rezultate kod bolesnika s uznapredovanim RCC-om koji su prethodno liječeni standardnim terapijama. Kombinacija stanica CAR-T i imunoterapije te integracija s radioterapijom potencijalno može dodatno poboljšati učinkovitost liječenja, iako su ove strategije još uvijek u fazi istraživanja^{71, 72}.

Adjuvantna imunoterapija

Adjuvantna imunoterapija, posebno primjena inhibitora PD-1, ušla je u kliničku praksu za bolesnike s lokaliziranim RCC-om srednjeg i visokog rizika od relapsa nakon kirurškog zahvata. Srednji rizik kod RCC-a obuhvaća tumore stadija pT2 s gradusom 4 ili sarkomatoidnim karakteristikama, dok visoki rizik uključuje stadij pT3, pT4, bilo koji T sa zahvaćenim limfnim čvorovima (N1) ili potpuno reseciranu metastatsku bolest (M1 bez dokaza bolesti). Ključna studija koja je promijenila standard liječenja, jest faza III randomiziranog, dvostruko slijepog istraživanja KEYNOTE-564 koje je pokazalo da adjuvantni pembrolizumab značajno

produljuje preživljavanje bez bolesti i ukupno preživljavanje u odnosu na placebo. U ažuriranoj analizi, adjuvantni pembrolizumab smanjio je rizik od recidiva ili smrti za 32 % (*hazard ratio* 0,68; 95 % CI 0,53–0,87; $p = 0,002$), a također je zabilježeno i značajno produljenje ukupnog preživljavanja (*hazard ratio* 0,62; 95 % CI 0,44–0,87; $p = 0,005$). Na temelju ovih rezultata, europske i američke smjernice sada snažno preporučuju adjuvantnu primjenu pembrolizumaba nakon nefrektomije kod bolesnika koji zadovoljavaju uključne kriterije studije. Važno je istaknuti da su druge studije adjuvantne terapije bile negativne te da trenutno ne postoji uloga za adjuvantne tirozin-kinazne inhibitore ili radioterapiju u ovoj populaciji bolesnika. Ovi podatci potvrđuju da je adjuvantni pembrolizumab standard skrbi za bolesnike sa srednjim i visokim rizikom od recidiva RCC-a nakon operacije, uz napomenu da je nužno pažljivo razmotriti rizik od nuspojava kod svakog bolesnika^{73, 74}.

PERSONALIZIRANI PRISTUP U LIJEČENJU

Unatoč značajnom napretku u liječenju zahvaljujući uvođenju imunoterapije i kombiniranih terapijskih pristupa, velik broj bolesnika još uvijek ne postiže optimalnu terapijsku korist. Personalizirani pristup u medicini, koji se temelji na individualnim karakteristikama tumora i bolesnika, predstavlja ključ za poboljšanje ishoda liječenja RCC-a. Ovaj pristup uključuje identifikaciju i validaciju biomarkera te razvoj prediktivnih modela koji mogu usmjeriti odabir optimalne terapije za svakog bolesnika.

Biomarkeri u liječenju RCC-a

Ekspresija PD-L1

Ekspresija **PD-L1** predstavlja jedan od najintenzivnije proučavanih biomarkera u RCC-u. Međutim, uloga PD-L1 kao prediktivnog biomarkera u RCC-u nije jasno definirana kao u drugim tipovima tumora. Metaanaliza koja je uključila 4635 bolesnika iz šest randomiziranih studija, pokazala je da ekspresija PD-L1 može selektirati bolesnike koji mogu imati veću korist u smislu preživljavanja bez progresije, posebno one s višim razinama ekspresije, ali nije pokazala utjecaj na ukupno preživljavanje. Ova ograničenja proizlaze iz činje-

nice da inhibitori CPI pokazuju korist kod RCC-a neovisno o PD-L1 statusu tumora, kao i iz značajne varijabilnosti u metodama testiranja PD-L1^{75–77}. Kombinacija visoke ekspresije PD-L1 na tumorskim stanicama i visokog postotka CD8+PD-1+TIM-3-LAG-3- tumorski infiltrirajućih limfocita predstavlja najsnažniji prediktivni biomarker u ovom području. Ova kombinacija pokazuje bolju prediktivnu vrijednost od samostalne ekspresije PD-L1 i mogla bi u budućnosti biti korisna za selekciju bolesnika za imunoterapiju⁷⁵.

Sistemska imunoinflamatorni indeks (SII)

Sistemska imunoinflamatorni indeks (engl. *Systemic immune-inflammatory index*, SII), koji se računa prema formuli [$\text{neutrofili} \times \text{trombociti}$] / limfociti, pokazao se kao značajan prognostički biomarker u RCC-u. Studija koja je uključila 621 bolesnika s metastatskim RCC-om liječenih inhibitorima TKI, pokazala je da bolesnici s visokim SII (> 756) ukupno značajno kraće preživljavaju (14,5 mjeseci) u odnosu na bolesnike s niskim SII (34,6 mjeseci). Također, medijan preživljavanja bez progresije bio je duži u skupini s niskim SII (18,0 mjeseci) u odnosu na skupinu s visokim SII (7,7 mjeseci)⁷⁸.

Sistemska indeks upalnog odgovora (engl. *Systemic Inflammation Response Index*, SIRI) i SII pokazali su se kao neovisni prediktori metastaza u RCC-u, zajedno s visokim brojem trombocita i niskim brojem limfocita. Ovi biomarkeri predstavljaju jednostavne, dostupne i ekonomski prihvatljive pokazatelje koji se mogu koristiti za stratifikaciju rizika i prognozu bolesnika^{78, 79}.

SPP1 (Secreted Phosphoprotein 1)

SPP1 (osteopontin) je glikoprotein koji igra važnu ulogu u progresiji tumora, metastaziranju i rezistenciji na liječenje. Istraživanja pokazuju da je povišena ekspresija SPP1 povezana s lošijom prognozom u različitim tipovima tumora, uključujući RCC. SPP1 utječe na infiltraciju imunoloških stanica u tumorsko mikrookolišu i može služiti kao prognostički biomarker⁸⁰.

Analiza podataka iz baze TCGA pokazala je da je povišena ekspresija HAVCR1 mRNA (koji kodira za SPP1) u najčešćim tipovima RCC-a, svjetlostaničnom i papilarnom RCC-u, povezana sa značajno poboljšanim ukupnim preživljavanjem bolesnika.

Tablica 2. Glavni biomarkeri za stratifikaciju rizika i predviđanje odgovora na terapiju

Biomarker	Klinička primjena
Ekspresija PD-L1	Stratifikacija pacijenata za terapiju inhibitorima CPI; povećana ekspresija povezana je s boljim odgovorom, ali nije apsolutni prediktor
Sistemiški imunoinflamatorni indeks (SII)	Proгноza PFS-a i OS-a kod terapije inhibitorima TKI
Cirkulirajući tumorski DNA (ctDNA)	Rana detekcija progresije, 13,6 tjedana prije radioloških metoda
Opterećenje tumorskim mutacijama (TMB)	Ograničena prediktivna vrijednost u RCC-u
Ekspresija SPP1	Visok SPP1 povezan je s lošim PFS-om i iscrpljenošću T-stanica
Cirkulirajući citokini	Povezanost s odgovorom na terapiju

RCC – *Renal Cell Carcinoma* – karcinom bubrežnih stanica; SPP1 – *Secreted Phosphoprotein 1* – osteopontin; PD-L1 – programirani stanični ligand smrti-1; CPI – *Checkpoint Inhibitors* – inhibitori imunoloških kontrolnih točaka; SII – *Systemic immune-inflammation index* – sistemiški imunoinflamatorni indeks; PFS – *Progression Free Survival* – preživljavanje bez progresije bolesti; OS – *overall survival* – ukupno preživljavanje; TKI – tirozin-kinazni inhibitori; TMB – *Tumor Mutational Burden* – opterećenje tumorskim mutacijama; ctDNA – cirkulirajući tumorski DNA

Ovi nalazi ukazuju na potencijalnu ulogu SPP1 kao povoljnog prognostičkog čimbenika u RCC-u⁸¹.

Cirkulirajući citokini

Citokinski profil u RCC-u predstavlja važan element tumorskog mikrokoliša koji može pružiti uvid u potencijalne biomarkere za liječenje. Studija koja je analizirala sekreciju 42 citokina iz tumorskog tkiva, susjednog zdravog tkiva bubrega i odgovarajućih uzoraka plazme, pokazala je različite citokinske profile između tumorskog i susjednog normalnog bubrežnog tkiva⁸². Tumori su se grupirali u tri različita profila na temelju citokinske ekspresije: visoki (52,2 % tumora), srednji (26,1 %) i niski (21,7 %). Kemokini iz obitelji CXCL, posebno CXCL10 (IP-10) i CXCL9 (MIG), pozitivno su korelirali s količinom limfocita u tumorskim uzorcima. Važno je napomenuti da nisu pronađene značajne korelacije između tumorskih i odgovarajućih plazmatskih citokina, što sugerira da cirkulirajući citokini slabo odražavaju tumorsko citokino okruženje⁸².

Cirkulirajući tumorski DNA (ctDNA)

Cirkulirajući tumorski DNA predstavlja obećavajući biomarker za praćenje odgovora na liječenje i prognoze u RCC-u. Međutim, RCC se smatra tumorom s niskim otpuštanjem ctDNA u odnosu na druge tipove tumora. Sistemiški pregled literature pokazao je da je razina ctDNA u RCC-u niska, ali korištenje tumorski usmjerenih analiza poboljšava stopu detekcije ctDNA^{83, 84}. Studija koja je uključila 41 bolesnika s visokorizičnim resektiranim ili metastatskim RCC-om, pokazala je da su svi bolesnici koji su doživjeli progresiju bolesti,

imali detektiran ctDNA prije radiološke progresije (100 % osjetljivost) s medijanom do pojave progresije od 13,6 tjedana⁸⁵. Personalizirani test za ctDNA pokazao je da je prisutnost ctDNA povezana s povećanim rizikom od recidiva (HR = 3,23; P = 0,003)⁸⁶.

Ostali biomarkeri

KIM-1 (*Kidney Injury Molecule-1*) predstavlja još jedan potencijalno važan biomarker u RCC-u. Istraživanja pokazuju da KIM-1 inhibira metastaziranje RCC-a i da je njegova povišena ekspresija povezana sa značajno poboljšanim ukupnim preživljavanjem bolesnika⁸⁷. **Tumor-mutacijski teret (TMB)** također je istraživao kao potencijalni biomarker, ali RCC ima značajno niži mutacijski teret od drugih tipova tumora, što ograničava njegovu prediktivnu vrijednost⁸⁸.

Tablica 2 sažeto prikazuje navedene biomarkere i njihovu kliničku primjenu u personaliziranom pristupu RCC-u.

Prediktivni modeli

Modeli temeljeni na umjetnoj inteligenciji

Razvoj prediktivnih modela temeljenih na umjetnoj inteligenciji (AI) predstavlja novo poglavlje u personaliziranoj medicini za RCC. Studija koja je analizirala 267 bolesnika s ccRCC-om, pokazala je da AI model postiže izuzetnu točnost od 93,66 % u skupini s očekivanim preživljavanjem višim od tri godine i 94,14 % u skupini s preživljavanjem od tri godine⁸⁹. Algoritam UPerNet korišten je za izdvajanje značajki iz CT tumorskih markera, što je omogućilo razvoj prediktivnog modela umjet-

ne inteligencije s visokom prediktivnom točnošću i stabilnošću. CT tumorski markeri u kontekstu spomenutih studija odnose se na kvantitativne radiološke značajke (tzv. radiomičke značajke) koje se izdvajaju iz CT snimaka tumora bubrega pomoću algoritama dubokog učenja poput UPerNet-a. Ove značajke nisu klasični biokemijski ili genetski markeri, već numerički parametri koji opisuju morfologiju, teksturu, heterogenost i druge karakteristike tumora. Ovakvi modeli mogu služiti kao vrijedan alat kliničarima za razvoj personaliziranih terapijskih planova⁸⁹.

Genomski i transkriptomski modeli

Genomsko sekvenciranje cijelog genoma (WGS) i RNA sekvenciranje (RNA-Seq) pokazalo je dodanu vrijednost u odnosu na kliničko-patološke podatke za terapijsko odlučivanje. Prospektivna multicentrična studija koja je uključila 91 bolesnika s uznapredovanim RCC-om, pokazala je da su kod svih bolesnika s papilarnim i svjetlostaničnim RCC-om otkrivene potencijalne pokretačke mutacije (*driver* mutacije), od kojih je 94 % bilo dostupno za liječenje⁹⁰. Podatci RNA-Seq grupirani su prema imunogenim i angiogenim genskim ekspresijskim obrascima, što je omogućilo bolju stratifikaciju bolesnika za odgovarajuće terapije. Analiza djelatnih mutacija i podataka RNA-Seq pokazala je jasne razlike među različitim podtipovima RCC-a⁹⁰.

Modeli temeljeni na strojnom učenju za RNA sekvenciranje

Klinička studija OPTIC RCC razvila je model strojnog učenja za dodjelu bolesnika biološki usmjerenim klasterima u stvarnom vremenu. Model je treniran korištenjem 188 gena i postiže točnost od 85 % te osjetljivost > 90 % u svrstavanju bolesnika u jednu od triju bioloških skupina. Ovaj klasifikator omogućava prospektivno određivanje optimalne terapije za bolesnika na temelju bioloških pokretača relevantnih za angiogenezu i imunološki mikrookoliš⁹¹.

Integrativni multiomics pristup

Multiomics pristup koji integrira genomske, transkriptomске, proteomske i metabolomske podatke, predstavlja budućnost personalizirane medicine u RCC-u. Ovaj pristup omogućava preciznu klasifikaciju bolesti identificiranjem jedinstvenih molekularnih potpisa, što vodi poboljšanoj dijagnostičkoj

točnosti i personaliziranim opcijama liječenja⁹². Identifikacija specifičnih molekularnih ciljeva za terapijsku intervenciju omogućava razvoj lijekova koji specifično ciljaju te molekule, što je posebno učinkovito u liječenju raka gdje se terapije mogu dizajnirati za napad na specifične mutacije u karcinomskim stanicama⁹².

Personalizirani pristup u liječenju RCC-a predstavlja paradigmu koja se brzo razvija, s potencijalom za značajno poboljšanje ishoda liječenja. Iako trenutno ne postoji pojedinačni biomarker koji bi pouzdano usmjeravao terapijski odabir, kombinacija različitih biomarkera poput ekspresije PD-L1, SII, citokina i ctDNA pokazuje obećavajuće rezultate. Razvoj prediktivnih modela temeljenih na umjetnoj inteligenciji, radiomici i multiomics pristupima otvara nove mogućnosti za personalizaciju terapije. Buduće istraživanje trebalo bi se fokusirati na validaciju ovih biomarkera u prospektivnim kliničkim studijama i integraciju različitih tehnologija u koherentne sustave za podršku kliničkom odlučivanju koje će omogućiti istinsko personalizirano liječenje RCC-a⁹³.

IZAZOVI KOMBINIRANE IMUNOTERAPIJE I PERSONALIZACIJE

Personalizirani pristup u medicini, koji se temelji na individualnim karakteristikama tumora i bolesnika, predstavlja ključni element u poboljšanju učinkovitosti liječenja, ali ujedno donosi i nova pitanja o implementaciji, dostupnosti i ekonomskoj održivosti.

Toksičnost i sigurnosni profil kombiniranih terapija

Kombinirana imunoterapija, posebno kombinacija nivolumaba i ipilimumaba, povezana je s visokom incidencijom imunološki posredovanih nuspojava (irAEs) koje se javljaju kod čak 94 % bolesnika. Najčešće nuspojave uključuju umor (38 %), svrbež (29,3 %) i proljev (28,3 %), dok 22,1 % bolesnika mora prekinuti liječenje zbog toksičnosti. Posebno zabrinjavajuće su multisistemske nuspojave irAEs koje se javljaju kod 30 % bolesnika, s najčešćim zahvaćanjem hipofize (35 %), štitne žlijezde (23 %) i jetre (14 %)⁹⁴. Kombinacije imunoterapije s inhibitorima TKI donose jedinstvene sigurnosne izazove, pri čemu kronične toksičnosti povezane s inhibicijom VEGF mogu značajno utje-

cati na kvalitetu života bolesnika i dovesti do prekida liječenja. Bubrežna toksičnost predstavlja poseban problem jer je česta kod bolesnika s RCC-om koji već imaju kroničnu bubrežnu bolest kao posljedicu raka ili prethodnih liječenja. Dijagnostički izazovi u pripisivanju toksičnosti specifičnim lijekovima dodatno kompliciraju upravljanje ovim nuspojavama⁹⁵.

Atipični odgovori na imunoterapiju

Jedan od ključnih izazova u liječenju RCC-a imunoterapijom predstavlja prepoznavanje atipičnih odgovora na liječenje. Pseudoprogresija, koja se javlja kod 7-8 % bolesnika liječenih nivolumabom, karakterizirana je početnim porastom tumorskog opterećenja nakon čega slijedi odgovor na terapiju. Ekstremni slučajevi pseudoprogresije mogu dovesti do kliničkog pogoršanja s akutnim bubrežnim zatajenjem i padom funkcionalnog statusa, što može zavariti kliničare u procjeni učinkovitosti terapije^{96, 97}. Hiperprogresija predstavlja suprotni fenomen, kod kojeg dolazi do ubrzanja rasta tumora nakon početka imunoterapije. Ovaj fenomen povezan je sa značajno lošijim ishodima, s medijanom ukupnog preživljavanja od samo tri mjeseca. Trenutno ne postoje pouzdani načini razlikovanja pseudoprogresije od stvarne progresije u trenutku nastanka, što predstavlja značajan klinički izazov⁹⁸.

Rezistencija na imunoterapiju

Unatoč napretku u imunoterapiji, značajan udio bolesnika pokazuje primarnu rezistenciju na inhibitore CPI, dok oni koji početno odgovore mogu s vremenom razviti stečenu rezistenciju. Istraživanja pokazuju da je rezistencija na inhibitore CPI kontrolirana promjenama u skupini gena koji proizvode proteine koji reguliraju pakiranje DNA u stanicama, uključujući ARID2, PBRM1 i BRD7. Bolesnici sa svjetlostaničnim karcinomom bubrega koji su imali korist od liječenja nivolumabom, imali su tumore kojima je nedostajao funkcionalni gen PBRM1⁹⁹.

Tumorska heterogenost kao prepreka personalizaciji

Tumorska heterogenost predstavlja jedan od najvećih izazova u personalizaciji imunoterapije. Studija heterogenosti svjetlostaničnog karcinoma

bubrega pokazala je da makroskopski i mikroskopski heterogeni tumori mogu pokazivati heterogene genske mutacije i reaktivnost na tumor-infiltrirajuće limfocite. Ova heterogenost otežava identificiranje pouzdanih prediktivnih biomarkera i može objasniti zašto pojedini biomarkeri pokazuju ograničenu prediktivnu vrijednost¹⁰⁰⁻¹⁰².

Dostupnost i ekonomski izazovi

Značajan izazov u implementaciji kombiniranih imunoterapijskih pristupa predstavlja njihova visoka cijena i pitanje troškovne učinkovitosti. Analiza šest imunoterapijskih kombinacija pokazala je da je kombinacija nivolumaba i ipilimumaba bila najučinkovitija, ali uz granicu prihvatljivosti od 150 000 USD/QALY (engl. *QALY* od *quality adjusted life years*), stoga je sunitinib prihvaćen kao najbolji izbor sukladno omjeru troška i koristi. Troškovi kombiniranih terapija kreću se od 357 948 do 1 403 671 dolara, što predstavlja značajno opterećenje za zdravstvene sustave¹⁰³. Kompleksnost biomarkerskog testiranja i genetski usmjerenog propisivanja lijekova stvara značajne prepreke u kliničkoj primjeni personalizirane medicine. Mnogi bolesnici ne primaju najučinkovitije personalizirane tretmane zbog izazova u kliničkoj primjeni molekularnog testiranja i ciljanih terapija. Posebno je to izraženo u zemljama u razvoju gdje ograničeni resursi dodatno otežavaju pristup suvremenim terapijskim opcijama¹⁰⁴.

Edukacijski izazovi

Brza evolucija terapijskih opcija zahtijeva kontinuiranu edukaciju zdravstvenih radnika kako bi se osigurala primjena najnovijih spoznaja u kliničkoj praksi. Posebno je važno educiranje o upravljanju nuspojavama irAEs, prepoznavanju atipičnih odgovora na liječenje i interpretaciji biomarkerskih rezultata. Svaka od navedenih edukacija predstavlja dodatno financijsko i vremensko opterećenje.

ZAKLJUČAK

RCC je doživio revolucionarnu transformaciju zahvaljujući kombiniranoj imunoterapiji i personaliziranoj medicini. Kombinacije poput nivolumaba i ipilimumaba, pembrolizumaba i aksitiniba te nivolumaba i kabozantiniba postale su standard liječenja bolesnika s metastatskim RCC-om s

medijanom ukupnog preživljavanja od 46 do 53 mjeseca, što predstavlja značajno poboljšanje u odnosu na tradicionalne pristupe. Adjuvantna imunoterapija pembrolizumabom primjenjuje se kod bolesnika koji imaju srednje visoki ili visoki rizik od recidiva nakon nefrektomije ili nefrektomije s resekcijom svih metastatskih lezija (M1 bez dokaza bolesti). Personalizirani pristup temeljen na biomarkerima poput ekspresije PD-L1, sistemskog imunoinflamatornog indeksa i cirkulirajućeg tumorskog DNA omogućuje individualizirano liječenje. Modeli umjetne inteligencije s točnošću višom od 90 % i multiomics pristup predstavljaju buduću paradigmu precizne medicine. No, visoka incidencija imunološki posredovanih nuspojava, atipični odgovori poput pseudoprogresije i hiperprogresije te tumorska heterogenost ograničavaju potpunu implementaciju novijih oblika liječenja. Također, visoki troškovi predstavljaju i značajno opterećenje za zdravstvene sustave. Razvoj tripletnih kombinacija, radioterapije ugljikovim ionima u kombinaciji s imunoterapijom i implementacija umjetne inteligencije u kliničko odlučivanje predstavljaju sljedeći korak u liječenju ovih bolesnika. Tehnologija sekvenciranja sljedeće generacije i genomska medicina omogućit će identifikiranje novih terapijskih meta. Kombinirana imunoterapija i personalizirani pristup već su značajno poboljšali prognozu bolesnika, ali postizanje punog potencijala zahtijeva rješavanje trenutnih izazova kontinuiranim istraživanjima, razvojem pristupačnijih dijagnostičkih alata i stvaranjem održivih modela zdravstvene skrbi.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Mohd AB, Ghannam RA, Mohd OB, Elayan R, Albakri K, Huneiti N et al. Etiologies, gross appearance, histopathological patterns, prognosis, and best treatments for subtypes of renal carcinoma: an educational review. *Cureus* 2022;14(12):e32338.
- Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin* 2025;75(1):10–45.
- Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2025 Jun 16]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
- Šekerija M, Alfrević M, Čukelj P, Brkić Biloš I, Kuliš T. Kidney cancer in Croatia – trends in incidence and mortality in the 21st century. *Acta Clin Croat* 2023; 62(Suppl2):76–83.
- Cancer of the kidney and renal pelvis – Cancer stat facts [Internet]. SEER. [cited 2025 Jun 16]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>
- Gong J, Maia MC, Dizman N, Govindarajan A, Pal SK. Metastasis in renal cell carcinoma: Biology and implications for therapy. *Asian J Urol* 2016;3(4):286–92.
- Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, La Vecchia C. The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. *Eur Urol* 2016;70(3): 458–66.
- Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjønneland A et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2008;167(4):438–46.
- Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjønneland A, Halkjaer J, Overvad K et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006; 118(3):728–38.
- Lowrance WT, Ordoñez J, Udaltsova N, Russo P, Go AS. CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(10):2327–34.
- Cho E, Curhan G, Hankinson SE, Kantoff P, Atkins MB, Stampfer M, et al. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. *Arch Intern Med* 2011;171(16):1487–93.
- Gnarra JR, Glenn GM, Latif F, Anglard P, Lerman MI, Zbar B, et al. Molecular genetic studies of sporadic and familial renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1993; 20(2):207–16.
- Kluzek K, Bluyssen HA, Wesoly J. The epigenetic landscape of clear-cell renal cell carcinoma. *J Kidney Cancer VHL* 2015;2(3):90–104.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 2013;499(7456):43–9.
- Brugarolas J. PBRM1 and BAP1 as novel targets for renal cell carcinoma. *Cancer J* 2013;19(4):324–32.
- Kapur P, Peña-Llopis S, Christie A, Zhrebker L, Pavia-Jiménez A, Rathmell WK et al. Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. *Lancet Oncol* 2013;14(2):159–67.
- Braun DA, Hou Y, Bakouny Z, Ficial M, Sant' Angelo M, Forman J et al. Interplay of somatic alterations and immune infiltration modulates response to PD-1 blockade in advanced clear cell renal cell carcinoma. *Nat Med* 2020;26(6):909–18.
- Dalgliesh GL, Furge K, Greenman C, Chen L, Bignell G, Butler A et al. Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes. *Nature* 2010;463(7279):360–3.
- Uhlman DL, Nguyen PL, Manivel JC, Aeppli D, Resnick JM, Fraley EE et al. Association of immunohistochemical staining for p53 with metastatic progression and poor survival in patients with renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(19):1470–5.
- Durinck S, Stawiski EW, Pavia-Jiménez A, Modrusan Z, Kapur P, Jaiswal BS et al. Spectrum of diverse genomic alterations define non-clear cell renal carcinoma subtypes. *Nat Genet* 2015;47(1):13–21.

21. Cancer Genome Atlas Research Network, Linehan WM, Spellman PT, Rickerts CJ, Creighton CJ, Fei SS et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2016;374(2):135–45.
22. Moch H, Amin MB, Berney DM, Compérat EM, Gill AJ, Hartmann A et al. The 2022 World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part Part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 2022;82(5):458–68.
23. Trpkov K, Hes O, Williamson SR, Adeniran AJ, Agaimy A, Alaghebandan R et al. New developments in existing WHO entities and evolving molecular concepts: The Genitourinary Pathology Society (GUPS) update on renal neoplasia. *Mod Pathol* 2021;34(7):1392–424.
24. Speicher MR, Schoell B, du Manoir S, Schröck E, Ried T, Cremer T et al. 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(2):356–64.
25. Yamazaki K, Sakamoto M, Ohta T, Kanai Y, Ohki M, Hirohashi S. Overexpression of KIT in chromophobe renal cell carcinoma. *Oncogene* 2003;22(6):847–52.
26. Noronha KJ, Lucas KN, Paradkar S, Edmonds J, Friedman S, Murray MA et al. NAPRT silencing in FH-deficient renal cell carcinoma confers therapeutic vulnerabilities via NAD⁺ depletion. *Mol Cancer Res* 2024;22(10):973–86.
27. Chen J, Hu X, Zhao J, Yin X, Zheng L, Guo J et al. Memory/active T-cell activation is associated with immunotherapeutic response in fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2024;30(11):2571–84.
28. Sun G, Zhang X, Liang J, Pan X, Zhu S, Liu Z et al. Integrated molecular characterization of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2021;27(6):1734–43.
29. Tang Y, Wang M, Liang J, Zeng H et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitor rechallenge in metastatic fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma: a retrospective study. *J Clin Oncol* 2025;43(5_suppl):500.
30. Kuentz MA, Blons H, Gimenez-Roqueplo AP, Just PA, Laurent-Puig P, Mejean A et al. A novel VCP::TFE3 gene fusion resulting from t(X;9)(p11.23;p13.3) chromosome translocation in TFE3 rearranged renal cancer cell carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2023;62(1):1–7.
31. Damayanti NP, Cordova RA, Rupert C, Delle Fontane I, Shen L, Orsi S et al. TFE3-splicing factor fusions represent functional drivers and druggable targets in translocation renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2024;84(8):1286–300.
32. Argani P. Translocation carcinomas of the kidney. *Genes Chromosomes Cancer* 2022;61(5):219–27.
33. Kuroda N, Yorita K, Nagasaki M, Harada Y, Ohe C, Jeruc J et al. Review of succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Pol J Pathol* 2016;67(1):3–7.
34. McEvoy CR, Koe L, Choong DY, Leong HS, Xu H, Karikios D et al. SDH-deficient renal cell carcinoma associated with biallelic mutation in succinate dehydrogenase A: comprehensive genetic profiling and its relation to therapy response. *NPJ Precis Oncol* 2018;2:9.
35. Gill AJ, Pachter NS, Chou A, Clarkson A, Tucker KM, Sisson L et al. SDH-deficient renal cell carcinoma: a clinicopathological analysis highlighting the role of genetic counselling. *Ann R Coll Surg Engl* 2020;102(8):595–601.
36. Wang X, Wang Y, Tang Q, Li X, Fan S, Cheng J et al. Tertiary lymphoid structures potentially promote immune checkpoint inhibitor response in SMARCB1-deficient medullary renal cell carcinoma. *NPJ Precis Oncol* 2024;8:87.
37. Nobuoka M, Mukawa T, Iwaya M, Shigeto S, Minagawa T, Uehara T et al. SMARCB1-deficient renal medullary carcinoma with an EML4::ALK fusion gene in a Japanese woman. *Pathol Int* 2024;74(12):704–7.
38. Zhang Y, Zhao J, Teng X, Chen G. SMARCB1-deficient medullary-like renal cell carcinoma without SMARCB1/INI1 gene deletion. *Int J Surg Pathol* 2025;10668969251316906.
39. McCamy W, Yousefiasl M, Tretiakova M, Jagtiani M, Hall E. Metastatic SMARCB1-deficient renal medullary carcinoma without hemoglobinopathy with durable and dramatic response to pembrolizumab plus lenvatinib: case report. *Case Rep Oncol*. 2024 Sep 17;17(1):1025–33.
40. Wang Z, Chen L, Sun X, Li J, Hu S, Zhang Y et al. Clinicopathological and molecular genetic characteristics of ELOC mutated renal cell carcinoma. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2023;52(12):1161–7.
41. Linehan WM, Rini BI, Zbar B. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma [Internet]. [cited 2025 Jun 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-renal-cell-carcinoma#H403325303>
42. Czerwinski P, Mackiewicz AA. Low levels of TRIM28-Interacting KRAB-ZNF genes associate with cancer stemness and predict poor prognosis of kidney renal clear cell carcinoma patients. *Cancers* 2021;13(19):4835.
43. RCC treatment [Internet]. [cited 2025 Aug 30]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/kidney-cancer/diagnosis-treatment/drc-20352669>
44. Kathuria-Prakash N, Drolen C, Hannigan CA, Drakaki A. Immunotherapy and metastatic renal cell carcinoma: A review of new treatment approaches. *Life (Basel)* 2021;12(1):24.
45. Rini BI, Battle D, Figlin RA, George DJ, Hammers H, Hutson T et al. The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Immunother Cancer* 2019;7:354.
46. Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA: A Cancer J Clin* 2020;70(2):86–104.
47. Sweeney PL, Suri Y, Basu A, Koshkin VS, Desai A. Mechanisms of tyrosine kinase inhibitor resistance in renal cell carcinoma. *Cancer Drug Resist* 2023;6(4):858–73.
48. Regan MM, Jegede OA, Mantia CM, Powles T, Werner L, Motzer RJ et al. Treatment-free survival after immune checkpoint inhibitor therapy versus targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: 42-month results of the CheckMate 214 trial. *Clin Cancer Res* 2021;27(24):6687–95.
49. Tannir NM, Albigès L, McDermott DF, Burotto M, Choueiri TK, Hammers HJ et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 8-year follow-up results of efficacy and safety from the phase III CheckMate 214 trial. *Ann Oncol* 2024;35(11):1026–38.
50. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1116–27.

51. Goodman A. Study supports pembrolizumab plus axitinib in previously untreated advanced renal cell carcinoma [Internet]. [cited 2025 Jun 17]. Available from: <https://ascopost.com/issues/july-10-2020/pembrolizumab-plus-axitinib-in-previously-untreated-advanced-renal-cell-carcinoma/>
52. Motzer RJ, Escudier B, Burotto M, Powles T, Apolo AB, Boursion MT et al. Nivolumab plus cabozantinib (N+C) vs sunitinib (S) for previously untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC): Final follow-up results from the CheckMate 9ER trial. *JCO* 2025;43(5_suppl):439.
53. Motzer RJ, Porta C, Eto M, Powles T, Grünwald V, Hutson TE et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib in first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: Final prespecified overall survival analysis of CLEAR, a phase III study. *JCO* 2024;42(11):1222–8.
54. Motzer RJ, Penkov K, Uemura H, Campbell MT, Kollmannsberger CK, Lee JL et al. Avelumab + axitinib vs sunitinib in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC): Final overall survival (OS) analysis from the JAVELIN Renal 101 phase 3 trial. *JCO* 2024;42(16_suppl):4508.
55. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013; 14(2):141–8.
56. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer. Version 2.2025 [Internet]. [cited 2025 Jun 15]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
57. George D, Jonasch E. Systemic therapy for advanced and metastatic clear cell renal cell carcinoma [Internet]. [cited 2025 Jun 16]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-advanced-and-metastatic-clear-cell-renal-cell-carcinoma>
58. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373(19):1803–13.
59. Powles T, Albiges L, Bex A, Comperat E, Grünwald V, Kanesvaran R et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2024;35(8):692–706.
60. Dudek AZ, Liu LC, Gupta S, Logan TF, Singer EA, Joshi M et al. Phase Ib/II clinical trial of pembrolizumab with bevacizumab for metastatic renal cell carcinoma: BTCRC-GU14-003. *J Clin Oncol* 2020;38(11):1138–45.
61. Ciccarese C, Verzoni E, Bimbatti D, Buti S, Calabrò F, Galli L et al. Phase II study of axitinib intensification compared to nivolumab alone after induction with ipilimumab plus nivolumab in patients with mRCC without previous complete response (Axin study). *JCO* 2024;42(4_suppl):TPS494–TPS494.
62. Yan XQ, Ye MJ, Zou Q, Chen P, He ZS, Wu B et al. Toripalimab plus axitinib versus sunitinib as first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: RENOTORCH, a randomized, open-label, phase III study. *Ann Oncol* 2024; 35(2):190–9.
63. Choueiri TK, Bauer TM, Merchan JR, McDermott DF, Figlin RA, Arrowsmith E et al. Updated results from the phase 2 LITESPARK-003 study of belzutifan plus cabozantinib in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). *JCO* 2025;43(5_suppl):549–549.
64. Mollica V, Santoni M, Di Nunno V, Cimadamore A, Cheng L, Lopez-Beltran A et al. Immunotherapy and radiation therapy in renal cell carcinoma. *Curr Drug Targets* 2020;21(14):1463–75.
65. Zheng Z, Yang T, Li Y, Qu P, Shao Z, Wang Y et al. A future directions of renal cell carcinoma treatment: combination of immune checkpoint inhibition and carbon ion radiotherapy. *Front Immunol* [Internet]. [cited 2025 Jun 17];15. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1428584/full>
66. Nguyen EK, Lalani AKA, Ghosh S, Basappa NS, Kapoor A, Hansen AR et al. Outcomes of radiation therapy plus immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma: results from the Canadian Kidney Cancer Information System. *Adv Radiat Oncol*. 2022;7(4):100899.
67. Berntsen A, Geertsen PF, Svane IM. Therapeutic dendritic cell vaccination of patients with renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006;50(1):34–43.
68. Sönmez MG, Sönmez LÖ. New treatment modalities with vaccine therapy in renal cell carcinoma. *Urol Ann* 2019;11(2):119–25.
69. Combe P, de Guillebon E, Thibault C, Granier C, Tartour E, Oudard S. Trial Watch: Therapeutic vaccines in metastatic renal cell carcinoma. *Oncoimmunology* 2015;4(5): e1001236.
70. Braun DA, Moranzoni G, Chea V, McGregor BA, Blass E, Tu CR et al. A neoantigen vaccine generates antitumour immunity in renal cell carcinoma. *Nature* 2025; 639(8054):474–82.
71. CTX130 allogeneic CRISPR-Cas9-engineered chimeric antigen receptor (CAR) T cells in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma: Long-term follow-up and translational data from the phase 1 COBALT-RCC study [Internet]. [cited 2025 Jun 17]. Available from: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/20272/presentation/11420>
72. Staff TAP. Novel CAR T-Cell Therapy May Show Benefit in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma [Internet]. [cited 2025 Jun 17]. Available from: <https://ascopost.com/news/april-2024/novel-car-t-cell-therapy-may-show-benefit-in-patients-with-advanced-clear-cell-renal-cell-carcinoma/>
73. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH et al. Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 385(8):683–94.
74. Five-year follow-up results from the phase 3 KEYNOTE-564 study of adjuvant pembrolizumab (pembro) for the treatment of clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). – ASCO [Internet]. [cited 2025 Jun 17]. Available from: <https://www.asco.org/abstracts-presentations/ABSTRACT492284>
75. Saliby RM, Saad E, Kashima S, Schoenfeld DA, Braun DA. Update on biomarkers in renal cell carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2024;44(2):e430734.
76. Carretero-González A, Lora D, Martín Sobrino I, Sáez Sanz I, Boursion MT, Anido Herranz U et al. The value of PD-L1 expression as predictive biomarker in metastatic renal cell carcinoma patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Cancers (Basel)* 2020;12(7): 1945.

77. Mori K, Abufaraj M, Mostafaei H, Quhal F, Fajkovic H, Remzi M et al. The predictive value of programmed death ligand 1 in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with immune-checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2021; 79(6):783-92.
78. Yücel KB, Yekedüz E, Karakaya S, Tural D, Ertürk İ, Erol C et al. The relationship between systemic immune inflammation index and survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors. *Sci Rep* 2022;12(1):16559.
79. Arı E, Köseoğlu H, Eroğlu T. Predictive value of SIRI and SII for metastases in RCC: a prospective clinical study. *BMC Urology* 2024;24(1):14.
80. Zhao K, Ma Z, Zhang W. Comprehensive analysis to identify SPP1 as a prognostic biomarker in cervical cancer. [Internet]. [cited 2025 Jun 17]. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2021.732822/full>
81. Lee JC, Yotis DM, Lee JY, Sarabusky MA, Shrum B, Champagne A, et al. Kidney injury molecule-1 inhibits metastasis of renal cell carcinoma. *Sci Rep* 2021;11(1):11840.
82. Lee MH, Laajala E, Kreutzman A, Järvinen P, Nísen H, Mirtti T et al. The tumor and plasma cytokine profiles of renal cell carcinoma patients. *Sci Rep* 2022;12(1):13416.
83. Geertsens L, Koldby KM, Thomassen M, Kruse T, Lund L. Circulating tumor DNA in patients with renal cell carcinoma. a systematic review of the literature. *Eur Urol Open Sci* 2022;37:27–35.
84. Smigelski M, Sudhama S, Nagpal S, Brooks B, Gerald T, Sanchez-Mendez R et al. 1908P Utility of circulating tumor (ct)DNA testing for molecular residual disease (MRD) detection and treatment response monitoring in patients (pts) with renal cell carcinoma (RCC). *Ann Oncol* 2023;34:S1027.
85. Basu A, Kollipara R, Sudhama S, Mahmood T, Pajak N, Carson C et al. Longitudinal detection of circulating tumor DNA in patients with advanced renal cell carcinoma. *JCO Precis Oncol* 2023;2024:8:e2400667.
86. Correa AF, Kalashnikova E, Wu HT, Winters RM, Balcioglu M, Sudhama S et al. Association of circulating tumor DNA with patient prognosis in surgically resected renal cell carcinoma. *Oncologist* 2024;29(10):887–93.
87. Lee JC, Yotis DM, Lee JY, Sarabusky MA, Shrum B, Champagne A et al. Kidney injury molecule-1 inhibits metastasis of renal cell carcinoma. *Sci Rep* 2021;11(1):11840.
88. Labriola MK, Zhu J, Gupta R, McCall S, Jackson J, Kong EF et al. Characterization of tumor mutation burden, PD-L1 and DNA repair genes to assess relationship to immune checkpoint inhibitors response in metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 2020;8(1):e000319.
89. Yu Y, Niu J, Yu Y, Xia S, Sun S. AI predictive modeling of survival outcomes for renal cancer patients undergoing targeted therapy. *Sci Rep* 2024;14(1):26156.
90. de Joode K, van de Geer WS, van Leenders GJLH, Hamberg P, Westgeest HM, Beeker A et al. The genomic and transcriptomic landscape of advanced renal cell cancer for individualized treatment strategies. *Sci Rep* 2023; 13(1):10720.
91. Reddy A, Haake SM, Beckermann K, Nesta A, Derti A, Rathmell WK et al. Biomarker-driven prospective clinical trial in renal cell carcinoma: Developing machine learning models to allocate patients to treatment arms using RNA sequencing. *JCO* 2023 J;41(16):4525–5.
92. Multi-Omics and its application in personalised medicine studies [Internet]. [cited 2025 Jun 17]. Available from: <https://www.quantitate.com/blog/multi-omics-personalised-medicine-studies>
93. Sharma R, Kannourakis G, Prithviraj P, Ahmed N. Precision Medicine: An optimal approach to patient care in renal cell carcinoma. *Front Med (Lausanne)* 2022;9: 766869.
94. Pacholczak-Madej R, Drobnik A, Stokłosa Ł, Bidas A, Dobrzańska J, Grela-Wojewoda A et al. Adverse events after nivolumab and ipilimumab combined immunotherapy in advanced renal cell carcinoma: a multicentre experience in Poland. *BMC Cancer* 2024;24:1411.
95. Dr. McDermott on toxicities of immunotherapy combinations in RCC [Internet]. OnLive. 2020 [cited 2025 Jun 17]. Available from: <https://www.onclive.com/view/dr-mcdermott-on-toxicities-of-immunotherapy-combinations-in-rcc>
96. Elias R, Kapur P, Pedrosa I, Brugarolas J. Renal cell carcinoma pseudoprogression with clinical deterioration: To hospice and back. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(6): 485–8.
97. Wong AS, Thian YL, Kapur J, Leong CN, Kee P, Lee CT et al. Pushing the limits of immune-related response: a case of ‘extreme pseudoprogression’. *Cancer Immunol Immunother* 2018;67(7):1105–11.
98. Adashek JJ, Kato S, Ferrara R, Lo Russo G, Kurzrock R. Hyperprogression and immune checkpoint inhibitors: hype or progress. *Oncologist* 2020;25(2):94–8.
99. Miao D, Margolis CA, Gao W, Voss MH, Li W, Martini DJ et al. Genomic correlates of response to immune checkpoint therapies in clear cell renal cell carcinoma. *Science* 2018;359(6377):801–6.
100. Matsuki M, Hirohashi Y, Nakatsugawa M, Murai A, Kubo T, Hashimoto S et al. Tumor-infiltrating CD8+ T cells recognize a heterogeneously expressed functional neoantigen in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2022;71(4):905–18.
101. Martin SD, Bhuiyan I, Soleimani M, Wang G. Biomarkers for immune checkpoint inhibitors in renal cell carcinoma. *J Clin Med* 2023;12(15):4987.
102. Omri L, Naigeon M, Flippot R, Gavira-Díaz J, Poveda-Ferriols J, Nguyen D et al. Blood-based circulating biomarkers for prediction of immune-checkpoint inhibitors efficacy in renal cell carcinoma. *Explor Target Antitumor Ther* 2024;5(6):1199–222.
103. Yoo M, Nelson RE, Cutshall Z, Dougherty M, Kohli M. Cost-effectiveness analysis of six immunotherapy-based regimens and sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: a public payer perspective. *JCO Oncol Pract* 2023; 19(3):e449–56.
104. Dharani S, Kamaraj R. A Review of the regulatory challenges of personalized medicine. *Cureus* 2024;16(8): e67891.