

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINA**

**Studiul parametrilor clinico-biologici și al markerilor
histologici cu implicații prognostice în carcinomul renal
metastatic sau avansat**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

POF. UNIV. DR. Cornelia Nitipir

Student-doctorand:

Paroșanu Andreea Ioana

2024

Cuprins

Introducere

I. PARTEA GENERALĂ	8
1 Factori de prognostic în carcinomul renal.....	8
1.1 Aspecte generale în carcinomul renal.....	9
1.2 Factori clinici de prognostic.....	9
1.2.1 Statusul de performanță.....	9
1.2.2 Simptomatologia la prezentare.....	10
1.3 Factori anatomici de prognostic. Clasificarea TNM.....	11
1.4 . Factori de prognostic biologici și moleculari.....	13
1.4.1 Marker biologici.....	13
1.4.2 Markeri moleculari.....	14
1.5 Factori anatomopatologici cu rol prognostic în carcinomul renal.....	16
1.5.1 Subtipul histologic.....	16
1.5.2 Gradul tumoral.....	17
1.5.3 Prezența caracteristicilor sarcomatoide sau rabdoide.....	18
1.5.4 Invazia microvasculară.....	19
1.5.5 Necroza tumorală.....	20
1.6 Rolul prognostic al tratamentului în carcinomul renal.....	20
1.6.1 Rolul nefrectomiei citoreductive.....	20
1.6.2 Rolul prognostic al metastazectomiei	21
1.6.3 Rolul limfodiseției ganglionilor locoregionali.....	22
2 Modele de prognostic în carcinomul renal.....	24
2.1 Modele prognostice preoperatorii.....	24
2.2 Modele prognostice postoperatorii.....	25
2.3 Modele de prognostic pentru carcinomul renal localizat.....	26
2.4 Modele de prognostic pentru carcinomul renal metastatic.....	27
2.4.1. Scorul MSKCC.....	27
2.4.2. Scorul IMDC.....	28
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	30

3. Ipoteză de lucru și obiective generale.....	30
3.1. Ipoteză de lucru.....	30
3.2. Obiectivele generale.....	31
4. Metodologia generală a cercetării.....	32
4.1. Tipul studiului și populația studiată.....	32
4.2. Sursa și colectarea datelor.....	33
4.3. Protocol și definiții.....	33
4.4. Analiza statistică.....	34
5. Studiul I: Dinamica factorilor prognostici la pacienții cu carcinom renal avansat sau metastatic tratați cu prima linie terapeutică.....	35
5.1. Introducere.....	35
5.2. Pacienți și metodă.....	36
5.3. Rezultate.....	37
5.4. Discuții.....	60
6. Studiul II: Tratamentul subsecvent al carcinomului renal în era biomarkerilor predictivi.....	66
6.1. Introducere.....	66
6.2. Pacienți și metodă.....	67
6.3. Rezultate.....	68
6.4. Discuții.....	78
7. Studiul III. Rolul prognostic și predictiv al metastazelor în tratamentul carcinomului renal metastatic.....	82
7.1. Introducere.....	82
7.2. Pacienți și metodă.....	85
7.3. Rezultate.....	86
7.4. Discuții.....	97
8. Concluzii.....	103

Lista tabele si figuri

Bibliografie

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

” Studiul parametrilor clinico-biologici și al markerilor histologici cu implicații prognostice în carcinomul renal metastatic sau avansat ”

Teza de doctorat este structurată în 2 părți. Partea generală este alcătuită din 2 capitole, în care este prezentat stadiul actual al cunoașterii temei abordate, printr-o sinteză a celor mai elocvente date din literatură. Partea de contribuții personale include rezultatele celor 3 studii efectuate pe parcursul cercetării doctorale.

PARTEA GENERALĂ

Capitolul 1. Factori de prognostic în carcinomul renal

Acest capitol descrie rolul prognostic al factorilor clinici, biologici, histologici și moleculari în carcinomul renal. Există multiple variabile care pot prezice atât evoluția bolii oncologice, cât și răspunsul la tratament. Vârsta, stadiul tumoral și prezența comorbidităților pot afecta prognosticul, dar statusul de performanță este una dintre cele mai importante variabile în îngrijirea cancerului [1]. În plus, parametrii biologici mășurați cu ușurință din sângele pacienților pot fi utilizați pentru a caracteriza statusul inflamator și starea de sănătate într-un mod economic și convenabil. Principalii factori biologici cu impact prognostic negativ includ: anemia, valori crescute ale lactat dehidrogenazei, calciului, numărului de neutrofile sau trombocite, precum și prezența markerilor inflamatori.

Dar cel mai important factor de prognostic rămâne stadializarea TNM. Stadializarea tumorală facilitează schimbul de informații dintre clinicieni și cercetători în cadrul aceluiași departament sau între instituții diferite, oferind un instrument de comparație a cazurilor clinice între regiuni, perioade de timp și modalități de tratament. Din punct de vedere histopatologic, gradul tumoral crescut, prezența caracteristicilor sarcomatoide sau rabdoide, invazia microvasculară și necroza tumorală prezintă valoare prognostică negativă [2-4].

Efectuarea la timp a actului medical în cazul pacienților oncologici reprezintă o prioritate. Astfel, temporizarea terapiei, definită ca timpul de la diagnostic până la inițierea

tratamentului, chirurgical sau sistemic, prezintă efecte adverse asupra supraviețuirii. În subcapitolul 1.6. am evidențiat rolul prognostic al tratamentului în carcinomul renal. În prezent, chirurgia continuă să joace un rol important în gestionarea pacienților cu carcinom renal metastatic. Astfel, nefrectomia poate fi efectuată ca parte a unei abordări combinate, pentru a diminua încărcătura tumorală înainte de terapia sistemică, iar nefrectomia paliativă poate controla simptomele locale și sistemice severe secundare tumorii primare. La pacienții selectați cu carcinom renal metastatic, rezecția chirurgicală a focarelor metastatice este o opțiune terapeutică care poate prelungi supraviețuirea pe termen lung fără semne de boală. În prezent, limfodisecția este opțională, dar recomandată pacienților cu adenopatii rezecabile la imagistica preoperatorie sau adenopatii palpabile sau vizibile în momentul intervenției chirurgicale. În plus, amploarea disecției ganglionilor limfatici rămâne controversată. Puțini urologi din Statele Unite (6,6%) îndepărtează mai mult de 5 ganglioni limfatici în timpul nefrectomiei radicale [5-7].

Capitolul 2. Modele de prognostic în carcinomul renal

Precum am menționat anterior, carcinomul renal este extrem de eterogen. Deși prognosticul pacienților cu carcinoame renale recidivate sau metastazate este nefavorabil, datele din literatură menționează anumite corelații clinico-patologice asociate cu un interval mai lung de supraviețuire. Deoarece un factor de prognostic nu poate fi precis atunci când este utilizat singur, diferite variabile au fost asociate în modele de prognostic.

Au fost dezvoltate multiple nomograme care utilizează variabile preoperatorii cu rol în predicția recidivei tumorale după nefrectomie la pacienții cu carcinom renal. Dar, unii autori susțin faptul că algoritmi clinici preoperatorii nu funcționează la fel de bine precum cei care încorporează informații patologice. Astfel, modelele prognostice patologice postoperatorii au fost mult mai precise [8].

Deși modelele de prognostic și nomogramele pentru carcinomul renal localizat sunt menționate în ghidurile actuale, utilizarea acestora în practica clinică de rutină nu este în prezent recomandată, însă acestea pot oferi crierii pentru înscrierea pacienților în studiile clinice. Pe de alta parte, pacienții cu carcinom renal metastatic prezintă rezultate clinice complexe. Pentru a simplifica consilierea și stratificarea pacienților în studiile clinice, în ultimele decenii au fost dezvoltate multiple modele de prognostic bazate pe variabile

preterapeutice. Dintre acestea, modelele MSKCC și IMDC au fost acceptate și utilizate pe scară largă în proiectarea multiplelor studii clinice care au stabilit standardele actuale de tratament în cancerul renal metastatic [9].

CONTRIBUȚII PERSONALE

Capitolul 3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Scopul principal al prezentei lucrări de doctorat a fost de a evalua potențialii factori de prognostic, precum și optimizarea modelelor actuale de risc în carcinomul renal metastatic.

Obiectivele lucrării de doctorat derivate din scopurile enunțate au fost:

1. evaluarea rolului prognostic și predictiv al factorilor clinici, biologici și histologici la pacienții cu carcinom renal avansat sau metastatic
2. particularitățile prognostice ale diferențierii sarcomatoide
3. evaluarea supraviețuirii generale în funcție de tipul intervenției chirurgicale
4. corelarea factorilor prognostici cu tipul tratamentului de prima linie
5. definirea beneficiului clinic al unei linii de tratament și impactul prognostic asupra supraviețuirii generale
6. cercetarea modelelor de prognostic și în special a raportului neutrofile-limfocite în liniile terapeutice subsecvente
7. particularitățile terapeutice în funcție de localizarea anatomică a metastazelor, atât în linia întâi de tratament cât și în liniile subsecvente.
8. rolul prognostic și predictiv al metastazelor în funcție de organele afectate

Capitolul 4. Metodologia generală a cercetării

În acest capitol prezentat îndeplinirea obiectivelor prin intermediul celor 3 studii doctorale: primul studiu prezentat în capitolul 5, răspunde obiectivelor 1-5; al doilea studiu prezentat în capitolul 6 răspunde obiectivului 6; iar al treilea studiu prezentat în capitolul 7 răspunde obiectivelor 7 și 8.

Au fost prezentate criteriile de includere a pacienților din lotul evaluat, sursa și colectarea datelor, precum și variabilele de interes și testele statistice pe care le-am utilizat în analiza datelor din cadrul temei de doctorat

Capitolul 5. Dinamica factorilor prognostici la pacienții cu carcinom renal avansat sau metastatic tratați cu prima linie terapeutică

Acest capitol prezintă rezultatele primului studiu, fiind structurat în: introducere, metode, rezultate, discuții și concluzii.

Introducere:

Factorii prognostici în carcinomul renal includ caracteristici anatomice (clasificarea TNM, dimensiunea tumorii), histologice (grad Fuhrman, subtipul histologic), clinice (simptome și statusul de performanță) și moleculare. Acești factori nu pot evalua cu acuratețe prognosticul atunci când sunt utilizați individual. Astfel, au fost propuse multiple modele prognostice ale supraviețuirii la pacienții cu carcinom renal metastatic. În prezent în practica clinică sunt utilizate de rutina două modele de prognostic: IMDC și MSKCC [9].

Exceptând scorurile deja stabilite de stratificare a riscului, există și alți parametri care au fost evaluați în ceea ce privește valoarea prognostică. De exemplu, administrarea unei linii terapeutice pentru cel puțin trei luni se corelează cu o supraviețuire globală crescută în carcinomul renal metastatic [10].

Un alt marker studiat cu interes în multiple neoplazii solide este raportul neutrofile-limfocite. Un NLR crescut reflectă atât prezența neutrofiliei, cât și a limfopeniei și poate sugera o imunitate mediată celular scăzută la pacienții oncologici. Prin urmare, NLR este considerat un biomarker prognostic robust în anumite tumori, inclusiv cancerul digestiv sau genito-urinar [11]. Astfel, putem lua în considerare acest raport, care este ușor de calculat și măsurat pe scară largă în practica clinică zilnică.

Metode:

Acest studiu retrospectiv observațional, de tip cohortă a inclus în total 74 de pacienți adulți cu carcinom renal din Clinica de Oncologie a Spitalului Universitar de Urgență Elias. Pacienții au fost urmăriți în perioada ianuarie 2020- 1 octombrie 2022, cu un timp mediu de urmărire de 15.3 luni (interval: 9.3–20.6 luni).

Criteriile de includere au cuprins: diagnosticul de carcinom renal, histologia cu celule clare, stadiul IV, fără terapie sistemică anterioară și vârsta de peste 18 ani. Subiecții cu altă histologie tumorală, sau tratați anterior sistemic, au fost excluși. În primă linie de tratament pacienții au primit Sunitinib, Pazopanib sau Nivolumab plus Ipilimumab.

Datele demografice, clinice și de laborator preterapeutice, au fost colectate retrospectiv la toți pacienții. Au fost analizate și rezultatele histopatologice ale tumorilor renale.

Rezulte:

La inițierea terapiei sistemice, majoritatea pacienților (93%) prezentau metastaze la distanță, 4% dintre subiecți aveau tumori renale în stadiul IV local avansate și nerezecabile, și 2,7% dintre aceștia s-au prezentat cu tumori recidivate locoregionale.

În ceea ce privește tipul intervenției chirurgicale, cea mai frecventă procedură chirurgicală a fost nefrectomia simplă (55,4%), fiind urmată de nefrectomia radicală cu limfodisecție regională (24,3%). Doar 9,5% dintre pacienți au efectuat nefrectomie parțială și 10,8% biopsie a tumorii renale.

Din punct de vedere biologic, 55,4% dintre pacienții incluși în studiu au prezentat sindrom anemic ($HB < 12$ mg/dl), 21,6% hipercalcemie (> 10 mg/dl), 32,4% trombocitoză ($> 400,000/\mu l$), 14,9% neutrofilie ($> 7 \times 10^9/L$) și 16,2% valori crescute ale lactat dehidrogenazei ($> 1.5x$ valoarea superioară a normalului). Toate acestea date au stat la baza modelelor de prognostic IMDC și MSKCC.

Suplimentar am calculat raportul neutrofile/limfocite pentru fiecare pacient. Cu ajutorul curbei ROC am ales ca valoare de cut-off, valoare NLR de 3.

Conform analizei de regresie logistică univariată, statusul de performanță Karnofsky, timpul de la diagnostic până la inițierea terapiei, valoarea lactat dehidrogenazei, valoarea NLR și modelele MSKCC IMDC au fost asociate semnificativ cu supraviețuirea. Dintre determinanți, statusul de performanță Karnofsky, precum și modelele IMDC și MSCKK au fost asociate cu semnificația statistică cea mai importantă ($p < 0.001$).

De asemenea, timpul de la diagnostic până la inițierea terapiei a dovedit valoare prognostică. Astfel, pacienții cu o perioadă de timp de la diagnostic până la inițierea terapiei mai lungă de 12 luni (13 luni, interval: 7.25-25 luni), au prezentat o supraviețuire medie superioară pacienților care au inițiat terapia sub 12 luni de la diagnostic (7.50 luni, interval 4-14.50 luni), $p=0.009$.

Din cauza comportamentului biologic agresiv, pacienții cu carcinom renal și diferențiere sarcomatoidă (9.5% dintre pacienți) au prezentat o supraviețuire generală nefavorabilă ($p=0,004$), însă gradul tumoral Fuhrman crescut (3-4) nu a influențat negativ aceste rezultate.

Analizând supraviețuirea, am obținut rezultate superioare la pacienții cu nefrectomie parțială ($22,43\pm 23,25$ luni) comparativ cu celelalte intervenții chirurgicale ($21,73\pm 18,24$ luni pentru nefrectomia simplă și $18,72\pm 15,68$ pentru nefrectomia cu limfodisecție). Cele mai reduse valori ale supraviețuirii sau fost descrise în cadrul pacienților cu biopsie tumorală ($8,88\pm 5,98$ luni), rezultat posibil explicat prin asocierea comorbidităților sau a datelor biologice precare care au limitat tratamentul chirurgical radical.

Anemia și valorile crescute ale LDH-ului au dovedit rol prognostic negativ. Astfel, durata medie de supraviețuire a fost superioară în grupul de pacienți cu valori ale LDH-ului <1.5 VSN precum și în grupul cu Hb >12 g/dl.

În analiza modelului multivariat Cox pentru a determina efectele lor independente, dintre toți acești factori, doar doi au fost asociați în mod independent cu supraviețuirea: statusul de performanță Karnofsky $< 80\%$ și timpul de la diagnostic până la inițierea terapiei < 12 luni.

Am evaluat beneficiul clinic pentru fiecare terapie administrată și am raportat tendințele supraviețuirii acestor pacienți. Beneficiul clinic a fost atribuit unei linii de tratament dacă un pacient a rămas sub terapie timp de trei luni sau mai mult. În schimb, lipsa beneficiului clinic a fost atribuită unei linii de terapie dacă un pacient a întrerupt tratamentul medicamentos înainte de trei luni (fie din cauza creșterii tumorii, fie din cauza efectelor secundare adverse ale medicamentului). Am stabilit valoarea de trei luni ca valoare de cut-off deoarece această valoare de timp a fost utilizat în studiile anterioare. Rezultatele obținute susțin faptul că pacienții care au primit terapie de primă linie pentru cel puțin trei luni au avut o supraviețuire generală semnificativ superioară (22.25 luni versus 7.62 luni).

Am observat că diferențierea sarcomatoidă influențează beneficiul clinic al tratamentului. Rezultatele obținute prezintă faptul ca mai mult de jumătate dintre pacienții cu carcinoame renale și diferențiere sarcomatoidă (57,14%) au progresat în primele 3 luni de tratament, comparativ cu 13,43% dintre pacienții fără diferențiere sarcomatoidă. Aceste rezultate date susțin probabilitatea rezistenței intrinseci a tumorilor mai agresive la liniile ulterioare de terapie.

Capitolul 6. Tratamentul subsecvent al carcinomului renal în era biomarkerilor predictivi

Acest capitol prezintă rezultatele celui de-al doilea studiu, fiind structurat în: introducere, metode, rezultate, discuții și concluzii.

Introducere:

În prezent, aproximativ o treime din cazurile de carcinoame renale sunt diagnosticate în stadiul metastatic, cu o rată de supraviețuire la cinci ani, de doar 17% [12]. Din nefericire, pacienții diagnosticați în stadiu avansat nerezecabil sau metastatic experimentează progresia bolii în timpul tratamentului de primă linie și doar 60% dintre ei supraviețuiesc suficient de mult pentru a primi terapie de linia a doua. În ciuda progreselor terapeutice recente, există date limitate cu privire la factorii sau modelele de prognostic în terapiile subsecvente [13]. Studiile anterioare susțin faptul că durata perioadei de administrare a primei linii de tratament în carcinomul renal poate avea rol prognostic. Astfel, există o probabilitate scăzută a pacienților cu progresie rapidă pe regimurile de primă linie să beneficieze de terapie subsecventă [14,15]. Pentru a aprofunda aceste date limitate, am efectuat o analiză retrospectivă pentru a evalua semnificația prognostică a factorilor clinici și biologici la pacienții cu carcinom renal care urmează terapie de linia a doua.

Metode:

Am efectuat un studiu observațional retrospectiv unicentric al pacienților cu carcinom renal metastatic tratați pe secția de oncologie a Spitalului Universitar de Urgență Elias.

Principalele criterii de includere au fost următoarele: histologia de carcinom renal cu celule clare, progresia pe terapia de primă linie, date clinice și imagistice disponibile înainte de inițierea fiecărei linii de tratament, consimțământul informat în scris și vârsta ≥ 18 ani.

Criteriile de excludere au inclus: urmărirea pe termen scurt (<6 luni), boală autoimună activă, dovezi de infecție activă înainte de inițierea oricărei terapii sistemice, cancere primare multiple, metastaze cerebrale și histologii altele cele cu celule clare.

Între ianuarie 2020 și octombrie 2022, 74 de pacienți diagnosticați cu carcinom renal au inițiat terapia de primă linie. În perioada de urmărire, 51,3% (38 de pacienți) au necesitat tratament de linia a doua. Nivolumab a fost cel mai frecvent regim de linia a doua administrat

(39,4%), urmat de Cabozantinib (26,3%), Pazopanib (18.4%), Axitinib (13.1%) și Temsirolimus (2.6%).

Rezultate:

În acest studiu, 51,3% dintre pacienții cu carcinoame renale metastatice cu celule clare au primit terapie de linia a doua. Înainte de a iniția terapia de linia a doua au fost evaluate caracteristicile inițiale ale pacienților, majoritatea încadrând-se conform modelelor de prognostic IMDC și MSKCC în grupul de risc intermediar. Deși aceste modele au fost inițial dezvoltate și validate pentru pacienții cu carcinoame renale metastatice care au primit tratament de primă linie, am observat faptul ca acestea își mențin rolul prognostic și în terapiile ulterioare. Pacienții cu risc favorabil au avut o supraviețuire globală superioară pacienților risc nefavorabil sau intermediar (HR = 8,907, 2,148–36,935, p = 0,004 pentru MSKCC; și HR = 1,826, 1,068–3,122, p = 0,028 pentru IMDC).

Am determinat valoarea medie a NLR pentru pacienții care au inițiat terapia de linia a doua, aceasta fiind de $2,85 \pm 2,05$. În primului studiu doctoral, utilizând analiza ROC, am identificat valoarea optimă de cut-off a NLR ca fiind valoarea 3. Ulterior am subclasificat pacienții în doua grupe: NLR crescut (>3) și NLR scăzut (<3). Rezultatele obținute raportează o asociere prognostică negativă între o valoare NLR crescută și supraviețuirea generală. În mod clar, o creștere a NLR > 3 a fost asociată cu rezultate nefavorabile atât în analizele univariate, cât și în cele multivariate (p = 0,005). Prin urmare, am emis ipoteza conform căreia, asocierea NLR la modelele de risc bine cunoscute ar putea îmbunătăți acuratețea prognostică.

Acest studiu a examinat, de asemenea, dacă durata tratamentului în liniile terapeutice inițiale sau ulterioare se asociază cu supraviețuirea. Rezultatele obținute sugerează faptul că pacienții cu un beneficiu clinic de peste 3 luni au avut o supraviețuire globală îmbunătățită din punct de vedere statistic, atât în prima linie (22,25 luni versus 7,62 luni) cât și în a doua linie de tratament (25,22 luni versus 12,33 luni).

Caracteristicile histopatologice pot prezice prognosticul și pot facilita stratificarea pacienților. Astfel, am evaluat caracteristicile patologice și rezultatele ulterioare la pacienții cu carcinom renal și diferențiere sarcomatoidă. În total, șapte pacienți (9,5%) au prezentat caracteristici sarcomatoide. Doar doi pacienți cu diferențiere sarcomatoidă au primit terapie de

linia a doua cu o rată de răspuns modestă și un beneficiu clinic scăzut (supraviețuire medie de 14,86 luni.

În concluzie, în literatura de specialitate există date limitate cu privire la factorii de prognostic în terapia de linia a doua pentru carcinom renal metastatic. Prin urmare, acest studiu contribuie prin noi date din practica clinică, subliniind rolul prognostic al biomarkerilor și importanța modelelor de risc.

7. Studiul III. Rolul prognostic și predictiv al metastazelor în tratamentul carcinomului renal metastatic

Acest capitol prezintă rezultatele celui de-al treilea studiu, fiind structurat în: introducere, metode, rezultate, discuții și concluzii.

Introducere:

În carcinomul renal avansat sau metastatic, conceptul de stratificare a riscului joacă un rol esențial. Scorurile de risc MSKCC și IMDC reprezintă pilonii în această stratificare a riscului, distingând trei grupuri cu rol prognostic în estimarea supraviețuirii pacienților. Ambele scoruri servesc drept biomarkeri prognostici, încorporând parametri biologici și clinici cu scopul de a ghida deciziile terapeutice [9]. În timp ce studiile pivot din carcinomul renal au demonstrat eficiență în populația generală, există anumite particularități clinice cu implicații importante în prognosticul pacienților. Aceste caracteristici includ încărcătura tumorală și localizarea specifică a metastazelor în anumite organe.

Diferitele localizări metastatice pot prezenta sensibilitate variabilă la regimurile specifice de tratament. Cu toate acestea, chiar dacă majoritatea trialurilor pivot au descris distribuția metastazelor specifice la pacienții cu carcinom renal, nu toate studiile au raportat rezultatele în ceea ce privește supraviețuirea [16].

În concluzie, din cauza lipsei de consens cu privire la relația dintre localizarea metastazelor și răspunsul terapeutic, am efectuat prezentul studiu punând accent pe eficacitatea terapeutică în funcție de localizările metastatice în organe specifice.

Metode:

Am efectuat un studiu observațional retrospectiv, pe pacienți cu carcinom renal metastatic tratați în departamentul de oncologie a Spitalului Universitar de Urgență Elias. Am prelungit perioada de urmărire a primelor 2 studii doctorale cu 12 luni, între ianuarie 2020 și

octombrie 2023. Principalele criterii de includere au fost următoarele: histologia de carcinom renal cu celule clare, prezența metastazelor la distanță, tratament de prima linie și terapii subsecvente, date clinice și imagistice disponibile înainte de inițierea fiecărei linii de tratament, consimțământul informat în scris și vârsta ≥ 18 ani. Au fost analizați în total 79 de pacienți cu carcinoame renale metastatice.

Rezultate:

În ceea ce privește numărul de localizări metastatice, 51.9% din pacienți au avut cel un organ afectat de către leziunile tumorale secundare. Metastazele pulmonare și cele limfatice au fost cele mai frecvente, fiind urmate de metastazele osoase și hepatice. Au fost cazuri rare de metastaze în glandele suprarenale, peritoneale și cerebrale. În mod excepțional au existat 2 pacienți cu metastaze pancreatice și splenice.

Prima ipoteză evaluată a fost dacă numărul de localizări metastatice la distanță influențează supraviețuirea specifică. Rezultatele obținute susțin faptul că pacienții cu metastaze într-un singur organ prezintă rezultate clinice semnificativ îmbunătățite în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie a bolii în linia întâi de tratament: PFS de 17.21 luni pentru pacienții cu o localizare metastatică versus 11.2 luni pentru pacienții cu localizări metastatice, $p=0.032$. În ceea ce privește tratamentul subsecvent, acest beneficiu deși s-a menținut, nu a prezentat semnificație statistică: PFS de 11.53 luni pentru pacienții cu o localizare metastatică, versus 8,36 luni pentru pacienții cu localizări metastatice, $p=0.169$

Următoarea ipoteză evaluată a fost dacă de tipul terapiei administrate influențează supraviețuirea pacienților cu mai mult de două localizări metastatice. Am analizat supraviețuirea fără progresie a bolii în funcție de terapia administrată în primă linie, subliniind faptul că tratamentul cu TKI (Sunitinib) prelungește PFS-ul în prima linie la pacienții cu mai mult de două localizări metastatice ($p=0.018$). Astfel, rezultatele obținute susțin faptul că numărul de localizări metastatice prezintă atât valoarea prognostică cât și predictivă. Indiferent de tipul terapiei de prima linie, prezența a mai mult de 2 localizări metastatice se asociază cu o supraviețuire fără progresie a bolii redusă. În plus, pacienții cu localizări metastatice multiple prezintă un răspuns clinic susținut la tratamentul cu TKI.

Am analizat supraviețuirea pacienților cu carcinom renal în funcție de organele afectate de boala metastatică și am constatat faptul că supraviețuirea fără progresie a bolii în prima

linie de tratament a fost semnificativ statistic redusă la pacienții cu metastaze pulmonare ($p < 0,013$), hepatice ($p = 0,011$), cerebrale ($p = 0,03$) și splenice (0.016).

Consecutiv am observat faptul că diferite localizări metastatice pot determina rezultate clinice particulare. De exemplu, terapia cu TKI a demonstrat eficacitate sporită în tratamentul metastazelor osoase. Astfel, în prima linie de tratament, Sunitinib a crescut PFS-ul pacienților cu metastaze osoase, comparativ cu combinațiile IO-IO sau IO-TK. În ceea ce privește a doua linie de tratament, un alt TKI, Cabozantinib, a demonstrat eficacitate asupra metastazelor osoase (PFS= 21.06 luni), fiind urmat de Nivolumab (PFS= 20.52luni) La pacienții cu carcinom renal și metastazele viscerale, dubla blocadă IO-IO s-a dovedit a fi o opțiune terapeutică eficientă, în special în cazul leziunilor secundare pulmonare. Astfel, terapia cu Nivolumab și Ipilimumab a dublat PFS-ul în prima linie de tratament la pacienții cu metastaze pulmonare, comparativ cu TKI-urile sau combinațiile IO-TKI. De asemenea, terapia combinată Nivolumab plus Ipilimumab și-a menținut eficacitatea în prima linie și la pacienții cu metastaze limfatice. Supraviețuirea medie fără progresie a bolii a fost de 45.54 luni în cadrul pacienților tratați cu IO-IO, de 23.99 luni în tratamentul cu Pazopanib, 10.09 luni și respectiv 9 luni în tratamentul cu IO-TKI.

În concluzie, progresia metastatică reprezintă o provocare terapeutică majoră, prin care eterogenitatea tumorală imprevizibilă atât între pacienți, cât și în cadrul fiecărei tumori devine un obstacol major în stabilirea unei abordări terapeutice raționale. Selecția optimă a pacienților pentru tratamentul de primă linie în carcinomul renal este o provocare. Din păcate, nu a fost identificat nici un biomarker specific care să ajute la identificarea pacientului ideal pentru o anumită terapie. Astfel, necesare studii suplimentare pentru a valida cunoștințele acumulate despre biologia tumorală renală, inclusiv în contextul organo-specificității potențialului metastatic, cu scopul de a dezvoltarea de noi strategii eficiente de diagnostic și prognostic.

8. Concluzii finale

Managementul carcinomului renal a suferit o schimbare de paradigmă în ultimele două decenii odată cu aprobarea terapiilor țintite și a imunoterapiei. Aceste medicamente au îmbunătățit rezultatele clinice la pacienții cu cancer renal, însă, există însă un număr semnificativ de pacienți care nu ating răspunsurile obiective dorite. Deși biologia și patologia cancerului renal au fost atent studiate, până în prezent nu am reușit să identificăm ținte

moleculare pentru a trata eficient toți pacienții. Pe măsură ce ne familiarizăm cu medicamente de noua generație, este important să înțelegem că răspunsul la aceste terapii nu este unanim întâlnit la fiecare pacient și, în schimb, pot expune unii pacienți la efecte toxice inutile, împreună cu împovărarea societății din punct de vedere financiar.

Pe măsură ce ne îndreptăm către era „medicinii de precizie”, biomarkerii validați sunt utilizați pentru a ghida alegerile terapeutice și pentru a facilita identificarea căilor de rezistență la tratament. Astfel, studiile doctorale prezente își propun o adevărată provocare, aceea de a evalua posibili factori prognostici sau predictivi în carcinomul renal, comparând datele obținute cu progresele înregistrate până acum în acest domeniu.

Biomarkerii de certitudine în carcinomul cu celule clare sunt însă iluzorii. În prezent, modelele IMDC și MSKCC sunt utilizate în mod obișnuit pentru a desemna grupurile de risc și pentru a prezice comportamentul bolii. Acestea au fost dezvoltate și validate în epoca terapiilor angiogenice, dar peisajul tratamentului carcinomului renal s-a schimbat. Terapiile bazate pe inhibitori ai punctelor de control imune au devenit noul standard de îngrijire în prima linie, cu beneficii de supraviețuire certe în comparație cu inhibitorii VEGF. Din păcate, răspunsurile la aceste terapii sunt variabile și imprevizibile. Motivele acestei variabilități sunt slab înțelese, iar criteriile de prognostic pretratament, precum scorurile IMDC și MSKCC, nu par să funcționeze bine în acest context.

Studiile recente sugerează faptul că markerii inflamatori, precum raportul neutrofile-limfocite ar putea reflecta mai corect mediul inflamator. Un NLR preterapeutic crescut a fost descris drept un factor de prognostic negativ pentru carcinoamele renale, deși o limită utilă clinic cu valoarea predictivă și prognostică a acestui raport, nu a fost bine definită. În timp ce evaluarea răspunsului bolii în carcinomul renal metastatic se bazează în prezent în mare măsură pe imagistică, încorporarea unor biomarkeri ieftini și ușor disponibili ar putea permite luarea deciziilor și aprecierea unui prognostic mai robust la începutul tratamentului.

Primele două studii doctorale și-au propus să evalueze valoarea predictivă și prognostică a potențialilor biomarkeri hematologici și histologici. Au fost analizate valorile prognostice independente ale gradului Fuhrman, diferențierii sarcomatoide, tipului de intervenție chirurgicală, precum și variabilelor prezente în modelele de prognostic IMDC, MSKCC, dar și valoarea NLR. Aceste date au fost analizate preterapeutic, înainte de administrarea primei linii de tratament, cât și ulterior, în liniile subsecvente.

În cadrul primului studiu, analizând o cohortă de 74 de pacienți cu carcinom renal metastatic, am demonstrat faptul că statusul slab de performanță, caracterizat printr-un scor Karnofsky <80%, timpul de la diagnostic la inițierea terapiei de sub 12 luni, valorile crescute ale LDH-ului și anemia, se asociază semnificativ statistic cu o supraviețuire nefavorabilă. De asemenea, nivelurile preterapeutice ≥ 3 ale raportului neutrofile-leucocite au fost identificate ca fiind indicatorii de prognostic negativ, fără diferențe considerabile între pacienții tratați cu TKI sau ICI. Consecutiv am evaluat beneficiul clinic pentru fiecare terapie administrată și am raportat tendințele supraviețuirii acestor pacienți. Beneficiul clinic a fost atribuit unei linii de tratament dacă un pacient a rămas sub terapie timp de trei luni sau mai mult. În schimb, lipsa beneficiului clinic a fost atribuită unei linii de terapie dacă un pacient a întrerupt tratamentul medicamentos înainte de trei luni (fie din cauza creșterii tumorii, fie din cauza efectelor secundare adverse ale medicamentului). Am stabilit valoarea de trei luni ca valoare de cut-off deoarece aceasta valoare de timp a fost utilizat în studiile anterioare. Rezultatele obținute susțin faptul că pacienții care au primit terapie de prima linie pentru cel puțin trei luni au avut o supraviețuire generală semnificativ superioară (22.25 luni versus 7.62 luni).

În ciuda progreselor terapeutice însă, doar o minoritate dintre pacienți cu carcinom renal metastatic primesc terapii subsecvente. De asemenea, există date reduse asupra potențialilor factori de prognostic la acești pacienți. Prin urmare, aprofundarea criteriilor de stratificare a pacienților eligibili pentru terapia subsecventă a stat la baza celui de-al doilea studiu. În acest studiu, 51,3% dintre pacienții din lotul analizat în studiul întâi au primit terapie de linia a doua. Rezultatele obținute susțin valoare prognostică a celor doua modele MSKCC și IMDC și în liniile subsecvente. Astfel, pacienții cu risc favorabil au avut o supraviețuire globală superioară pacienților risc nefavorabil sau intermediar. În ceea ce privește raportul neutrofile-limfocite, o valoarea preterapeutică crescută (> 3), poate prezice atât recidiva, cât și progresia bolii pentru pacienții cu carcinom renal. Referitor la caracteristicile histopatologice, am observat faptul că acestea pot prezice prognosticul și pot facilita stratificarea pacienților. În total, șapte pacienți (9,5%) au prezentat caracteristici sarcomatoide. Doar doi dintre acești pacienți au primit terapie de linia a doua cu o rată de răspuns modestă și un beneficiu clinic scăzut. Rezultatele studiului sugerează, de asemenea, faptul că pacienții cu un beneficiu clinic de peste 3 luni au avut o supraviețuire globală îmbunătățită din punct de vedere statistic, atât în prima linie (22,25 luni versus 7,62 luni) cât și în a doua linie (25,22 luni versus 12,33 luni).

Anterior acestui studiu, nu am identificat date consistente cu privire la factorii de prognostic în terapia de linia a doua pentru carcinomul renal cu celule clare. Prin urmare, rezultatele obținute au contribuit cu noi perspective valoroase în literatura de specialitate, susținând rolul prognostic al biomarkerilor și subliniind importanța modelelor de risc în carcinomul renal metastatic.

În studiul III, am evaluat care sunt unele dintre cele mai frecvente locuri de metastazare în carcinomul renal cu celule clare și cum afectează localizarea bolii metastatice prognosticul și opțiunile de tratament. Așa cum am menționat anterior, spre deosebire de alte tipuri de cancer, carcinomul renal nu prezintă biomarkeri aprobați pentru a ghida alegerea terapeutică. Prin urmare, decizia terapeutică specifică în funcție de localizarea metastatică rămâne o provocare. În prezent, aplicabilitatea stratificării riscului conform modelelor de stratificare IMDC sau MSKCC a scăzut, iar factori precum încărcătura tumorală, numărul și localizare metastazelor joacă un rol esențial în ghidarea terapiei. În acest studiu am observat faptul că diferite localizări metastatice pot prezenta rezultate clinice particulare. De exemplu, terapiile cu TKI, precum Sunitinib și Cabozantinib și-au demonstrat eficacitatea în tratarea metastazelor osoase. În schimb, dubla blocada IO-IO s-a dovedit a fi o opțiune terapeutică eficientă la pacienții cu leziuni viscerale pulmonare. De asemenea, combinația Nivolumab plus Ipilimumab s-a dovedit a fi mult mai eficientă și în tratamentul metastazelor limfatice. În plus, prognosticul pacienților a depins în mare măsură de localizarea metastazelor, sistemul pulmonar și sos fiind cele mai frecvent afectate organe. Pacienții cu metastaze hepatice, pulmonare și splenice au prezentat cele mai slabe rezultate clinice. De asemenea, metastazele cerebrale au prezentat atât un prognostic slab, cât și răspunsuri selective la tratamentele oncologice, deoarece bariera hemato-encefalică poate limita administrarea terapiilor în tumorile cerebrale. Ghidurile actuale nu iau în considerare localizarea determinărilor secundare, dar este important să înțelegem că anumite localizări metastatice prezintă valoare prognostică și afectează modul în care tratăm acești pacienți.

Având în vedere că în literatura de specialitate, datele cu privire la factorii de prognostic în carcinoamele renale sunt insuficiente, rezultatele obținute vin să completeze și să aprofundeze datele cunoscute până în prezent. În plus reprezintă un punct de plecare pentru noi ipoteze și cercetări cu privire la aceasta temă.

Referințe din rezumat

1. Dajczman E, Kasymjanova G, Kreisman H. Should patient-rated performance status affect treatment decisions in advanced lung cancer? *J Clin Oncol.* 1133–6. 2008
2. Tully KH, Berg S, Paciotti M. The Natural History of Renal-Cell Carcinoma with Sarcomatoid Differentiation, a Stage-by-Stage Analysis. *Clin. Genitourin. Cancer*, 21, 63–68. 2023
3. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, et al. Histologic tumor necrosis is an independent prognostic indicator for clear cell and papillary renal cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 283-289. 2012
4. . Goncalves PD, Srougi M, Dall'oglio MF.. Low clinical stage renal cell carcinoma: relevance of microvascular tumor invasion as a prognostic parameter, . *J Urol*, 2004 470-4. 2004
5. Appleman JP, Puligandla M, Pal SK, et al. Randomized, double-blind phase III study of pazopanib versus placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma who have no evidence of disease following metastasectomy: A trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E2810). *J Clin Oncol* 37. 2019
6. . Takagi T, Fukuda H, Ishihara H, et al. Predictive factors for recurrence after complete metastasectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma in the targeted therapy era. *Urol Oncol.* 515. 2020
7. Kates M, Lavery HJ, Brajtford J, et al. Decreasing rates of lymph node dissection during radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2693-9. 2012
8. Sun M, Shariat SF, Cheng C et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *Eur Urol* 644–661. 2011
9. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol.* 82(4):399-410. 2022
10. Chen VJ, Hernandez-Meza G, Agrawal P, et al. Time on Therapy for at Least Three Months Correlates with Overall Survival in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Cancers (Basel).* 17;11(7):1000. 2019
11. Lalani AA, Xie W, Martini DJ, et al. Change in Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in response to immune checkpoint blockade for metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother. Cancer.* 6, 5. 2018

12. Alzubaidi AN, Sekoulopoulos S, Pham J. Incidence and Distribution of New Renal Cell Carcinoma Cases: 27-Year Trends from a Statewide Cancer Registry. *J. Kidney Cancer VHL*.9, 7–12. 2022
13. Iacovelli R, Ciccarese C, Procopio G. Current evidence for second-line treatment in metastatic renal cell carcinoma after progression to immune-based combinations. *Cancer Treat. Rev.* 105, 102379. 2022
14. Parosanu AI, Baston C, Stanciu IM, et al. Second-Line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Era of Predictive Biomarkers. *C. Diagnostics*. 13, 2430. 2023
15. Dudani S. Application of IMDC criteria across first-line (1L) and second-line (2L) therapies in metastatic renal-cell carcinoma (mRCC): New and updated benchmarks of clinical outcomes. *J. Clin. Oncol*, 38 (Suppl. 15), 5063. 2020
16. Wei H, Miao J, Cui J. The prognosis and clinicopathological features of different distant metastases patterns in renal cell carcinoma: analysis based on the SEER database. *Sci Rep.* 8;11(1):17822. 2021

Articole publicate din studiile efectuate în cadrul tezei de doctorat

1. **Parosanu A**, Stanciu I, Nitipir C, et al. *Prognostic Models for Renal Cell Carcinoma in the Era of Immune Checkpoint Therapy*. Cureus. 2022 Oct 29;14(10):e30821.PMID: 36451642; PMCID: PMC9703028. IF(2022):1.2, review, prim-autor. Studiu cuprins în capitolul 1, paginile 13-15

doi: [10.7759/cureus.30821](https://doi.org/10.7759/cureus.30821)

2. **Parosanu A**, Pirlog C, Stanciu I, Nițipir C. *The Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma*. Curr. Oncol. 2023, 30, 2457-2464. IF (2022): 3.109, original article, prim-autor. Studiu cuprins în capitolul 3 pagina 30, si capitolul 5 paginile 40-59

<https://doi.org/10.3390/currenocol30020187>

3. **Parosanu A**, Orlov Slavu C, Pirlog C, Stanciu I, Nitipir C. *Use of Immune Checkpoint Inhibitors in Elderly Patients With Chronic Kidney Disease and Renal Cell Carcinoma Metastasis of the Parotid Gland: Case Report and Review of the Literature*. Cureus. 2022 Sep 6;14(9):e28868. PMID: 36225438; PMCID: PMC9537597. doi:10.7759/cureus.28868. ISI, IF (2022):1.2, review, prim-autor. Studiu cuprins în capitolul 5 paginile 90 și 91

DOI: [10.7759/cureus.28868](https://doi.org/10.7759/cureus.28868)

4. **Parosanu A**, Stanciu I, Nitipir C. *Second-Line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Era of Predictive Biomarkers*. C. Diagnostics 2023, 13, 2430. ISI, IF(2023): 3.6, original article, prim-autor. Studiu cuprins în capitolul 6 paginile 64-70.

<https://doi.org/10.3390/diagnostics13142430>.

5. Baston C, **Parosanu A***, Nitipir C. *Tumor-to-Tumor Metastasis of Lung Cancer to Kidney Cancer: A Review of the Literature and Our Experience* Diagnostics. 2024; 14(5):553. ISI, IF (2023): 3.6, review, *autor corespondent. Studiu cuprins in capitolul 7 paginile 97 si 98

<https://doi.org/10.3390/diagnostics14050553>

6. **Parosanu, A**, Stanciu, M, Parlog C. Nitipir C. *Prognostic Factors in First-line Metastatic Renal Cell Carcinoma: How to Improve the Prognostic Ability of the IMDC and MSKCC Score?* 2022. International Journal of Innovative Research in Medical Science, 7(12), 743–745. ISSN International Centre, original article, prim-autor. Studiu cuprins in capitolul 5, paginile 38, 39 si in capitolul 7 pagina 71
<https://doi.org/10.23958/ijirms/vol07-i12/1578>