

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14 и 43/14), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ
ПРИ КАРЦИНОМ НА БУБРЕГОТ

Член 1

Со ова упатство се пропишува медицинско згрижување преку практикување на медицина заснована на докази при карцином на бубрегот.

Член 2

Начинот на третман на карцином на бубрегот е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинско згрижување при карцином на бубрегот, по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот, може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на третманот, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на неговото донесување.

Бр. 07-2866/1
12 март 2014 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

КАРЦИНОМ НА БУБРЕГОТ

МЗД Упатства
Октомври 2012

ИНЦИДЕНЦА И ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Карциномот на бубрег (понатаму во текстот како РЦЦ-Renal cell carcinoma) е застапен со 2-3 % од сите малигноми кај возрасната популација и претставува седми по зачестеност карцином кај мажите и деветти по зачестеност карцином кај жените. Во светски рамки годишно има околу 209 000 новооткриени и 102 000 смртни случаи. Во изминативе неколку години инциденцата на сите стадиуми на РЦЦ е зголемена, што, пак, придонесе до постојано зголемување на стапката на морталитет по единица популација. Активното и пасивното пушење цигари е востановен ризик фактор за РЦЦ, како и хипертензијата. Сепак, антихипертензивните лекови, како што се диуретиците, не се независно поврзани со РЦЦ. Исто така, РЦЦ по сè изгледа е почест кај пациентите со зголемена телесна тежина, пациенти со терминална бубрежна слабост, стекната бубрежна цистична болест и туберозна склероза.

Приближно 2-3 % се наследни и опишани се неколку автосомно доминантни синдроми, секој со дистинктивна генетска основа и фенотип од кој најчеста е Von Hippel Lindau (VHL) болеста.

ДИЈАГНОЗА И ПАТОЛОГИЈА / МОЛЕКУЛАРНА БИОЛОГИЈА

Соодносот на мали и случајно дијагностицирани тумори е значајно зголемен, што се должи на широката употреба на абдоминални снимања, на пр.: ултразвук, компјутерска томографија ЦТ и магнетна резонанца МР. Моментално повеќе од 50 % од РЦЦ се детектираат како случајни наоди. Сепак, многу од пациентите со РЦЦ веќе имаат клинички симптоми, како што се слабинска болка, видлива хематурија и палпабилна абдоминална маса (класичната тријада); метастатски симптоми, како што се болка во коските, белодробни нодули или паранеопластични симптоми, како што се хиперкалцемија, необјаслива треска, еритроцитоза или синдром на загуба. Самиот физички преглед наведува на понатамошни иследувања, особено кога се присутни претходно споменатите симптоми и знаци. Како дополнение на другите тестови иницирани од симптоматологијата, сомнежот на РЦЦ би требало да иницира лабораториско испитување на серумски креатинин, хемоглобин, леукоцити, тромбоцити, лактат дехидрогеназа и серумски коригиран калциум. [IV , B]

Се препорачуваат тестовите за инфламаторен синдром како Ц реактивен протеин (ЦРП) и седиментација на еритроцити. Некои од овие тестови се прогностички показатели за преживување и се користат за проценка на ризикот (види подолу).

Најголем број од случаите се високо сомнителни при снимањето. Дијагнозата обично се поставува со ултразвук, а се потврдува со ЦТ која овозможува проценка на локалната напреднатост, зафатеност на лимфните јазли и други метастази. МР може да обезбеди дополнителни информации при утврдување на локалната напреднатост и присуство на венски туморски тромби и во ситуациите кога не може да се употреби интравенски контраст.

За точно утврдување на стадиумот на РЦЦ полноправно е да се направи ЦТ или МР на абдомен и граден кош [III , A]. ЦТ на градниот кош е најсензитивниот пристап за утврдување на стадиумот. [III , A]. Освен ако постои индикација од клиничките и лабораториските знаци и симптоми, примената на скен на коски или ЦТ (или МР) на мозокот не се препорачува како рутинска клиничка пракса. [III , A]. ПЕТ (позитрон емисиона томографија) не е стандардно испитување кај дијагнозата и утврдување на стадиумот на РЦЦ. Кор биопсијата на туморот на бубрег ја дава хистопатолошката потврда за малигност со висок сензитивитет и специфичност.

Дијагнозата со биопсија особено треба да се направи пред третманот со аблативни терапии. [Ш, В]. Таа е исто така индицирана кај пациентите со метастатска болест пред започнување со системски третман.[Ш, В]. Крајната хистопатолошка дијагноза, класификација, степенување и евалуација на прогностичките фактори се базираат на примерокот од нефректомијата кога е тој достапен.

Патолошка проценка

Идентификувани се специфични генетски алтерации кај различни поттипови на РЦЦ (Табела 1). Многу од овие генетски алтерации исто така се најдени кај почестите спорадични форми на РЦЦ.

Табела 1. Генски и хромозомски абнормалности, асоцирани со РЦЦ

Хистолошки поттипови	Хромозомски абнормалности	Генски абнормалности
Светлоклеточен	3p25-26 (34%-56%) од спорадичните карциноми, 3p14.2 и на 3p12	VHL
Папиларен тип I	Трисомија или тетрасомија 7, трисомија 17 или недостаток на хромозомот Y	c MET
Папиларен тип II	Трисомија или тетрасомија 7, трисомија 17 или недостаток на хромозомот Y	Fumarate-hydratase
Хромофобен	Хромозомски недостаток во 1,2,6,10,13,17 и 21	Birt-Hogg-Dube
Карцином на собирни канали	Хромозомски недостаток во 1 q, 6p, 13q, 14, 15, 21q и 22	

VHL, Von Hippel Lindau.

- Светлоклеточниот РЦЦ е најчестиот поттип на спорадичен РЦЦ кај возрасни (70-80 %). Типична хистолошка особеност е светлиот аспект на клетките заради гликогенот и липидите во нивната цитоплазма.Тие се дистрибуирани во тубуларните и солидните делови со многу впечатлива капиларна строма. Мултилокуларниот цистичен РЦЦ, изграден целосно од бројни цисти обиколени со светли клетки, веројатно е варијанта на ниска агресивност на овој поттип.
- Папиларен РЦЦ (7-15 %). Неговото име произлегува од дистрибуцијата на малигни клетки околу капиларната срцевина (папили) во 50-70 % од туморот. Во 73% од случаите се тип I (имаат ретка цитоплазма), а во 42 % се тип II (имаат еозинофилна цитоплазма). Типична особеност е силната експресија на алфа метил ацил Со А ракемаза.
- Хромофобен РЦЦ (5-10 %). Типичните клетки се полигонални, со јасна делинеација на цитоплазматската мембрана (што им дава изглед на растителна клетка). Бледата мрежеста цитоплазма (хромофоб) е заради присуството на мноштво цитоплазматски инвагинирани везикули со дијаметар од 150-300 нм. LOH 17 го поврзува овој тумор со Birt Hogg - Dube синдромот, c-kit експресијата е типична карактеристика на клетките.
- РЦЦ на собирни канали (Bellini тумор). Помалку од 1 % од РЦЦ се од медуларниот дистален нефрон или Белиниевии канали. Типичната морфологија на клетките е од висок нуклеарен степен, еозинофилна цитоплазма, доминантна тубуларна подреденост, дезмоплазија и експресија на цитокератини со висока молекулска маса. Медуларниот РЦЦ се смета за недиференциран собирноканален карцином.
- Некои други ретки хистологии вклучуваат:
 - Транслокациски РЦЦ . Овој редок ентитет, главно присутен кај децата и кај млади возрасни, се карактеризира со транслокација на Xp11.2 со генска фузија TFE3, или помалку честата транслокација t (6;11), (p21; q12) и фузија TFEB.
 - Муцинозно тубуларен и вретеновидно клеточен карцином.
 - Тубуло цистичен РЦЦ, изграден од збиени тубули и цисти опкружени со кубоидни или клинести клетки со мноштво еозинофилна цитоплазма и големи јадра, со забележливи јадренца, може да претставува поттип на папиларен РЦЦ.

- Светлоклеточен папиларен РЦЦ, често поврзан со терминална бубрежна болест.
- Некои РЦЦ остануваат неklasифицирани.

Секој од овие морфолошки поттипови на РЦЦ може да корелира со различни патишта, како што се:

- Хипоксија индуциран пат (светлоклеточен, папиларен тип II преку Фумаратен ген).
- M TOR сигнален пат (светлоклеточен и папиларен тип II).
- с Met- RAF-МЕК ERK пат (папиларен тип I и транслокациски РЦЦ).
- с Met- RAF-МЕК ERK пат (хромофобен).

Сите овие патишта може да претставуваат потенцијални таргети за таргетирано терапи.

СТАДИУМСКО ГРУПИРАЊЕ И ПРОЦЕНКА НА РИЗИК

Стадиумско групирање

Треба да се користи системот за стадиумско групирање UICC TNM 2009 (Табела 2).

Табела 2. Стадиумско групирање на RCC (UICC TNM класификација на малигни тумори, 7-мо издание, 2009)

T	примарен тумор
TX	примарниот тумор не може да се процени
T0	нема доказ за примарен тумор
T1	тумор ≤ 7 cm во најголемиот дијаметар, ограничен на бубрегот
T1a	тумор ≤ 4.0 cm
T1b	тумор >4.0 cm, но ≤ 7.0 cm
T2	тумор >7.0 cm во најголемиот дијаметар, ограничен на бубрегот
T2a	тумор >7 cm, но ≤ 10 cm
T2b	тумор >10 cm, ограничен на бубрегот
T3	туморот ги зафаќа големите вени или перинефритичните ткива, но не и ипсилатералната надбубрежна жлезда и не ја пробива Gerota fascia
T3a	туморот масивно се шири во бубрежната вена или нејзините гранки, или туморот врши периренална инвазија и/или инвазија на ренално синусната маст, но не ја пробива Gerota fascia
T3b	туморот масивно се шири во вена кава под дијафрагмата
T3c	туморот масивно се шири во вена кава над дијафрагмата или го инфилтрира сидот на вена кава
T4	туморот врши инвазија на Gerota fascia, вклучувајќи соседно проширување во ипсилатералната надбубрежна жлезда
N	регионални лимфни јазли
NX	регионалните лимфни јазли не може да се проценат
N0	нема метастази во регионалните лимфни јазли
N1	метастази во регионалните лимфни јазли
M	далечни метастази
cM0	клинички нема далечни метастази
cM1	клинички далечни метастази
pM1	патолошки докажани далечни метастази, на пр.тенкоиглена биопсија
Стадиумско групирање	
Стадиум I	T1 N0 M0
Стадиум II	T2 N0 M0
Стадиум III	T3 N0 M0
	T1-3 N1 M0
Стадиум IV	T4 секое M0
	Секое M1

Проценка за ризикот

РЦЦ има мошне варијабилна природна историја, моделите за проценка на ризикот се развиени за да дадат прогностичка информација за пациентите и да укажат на соодветноста и дизајните за стратификација на ризикот кај клиничките студии.

Локализирана болест

Може да се користат два система за проценка на ризикот за прогресија кај локализиран тумор: стадиумот, големината, градусот и некрозата (SSIGN) и UCLA системот за интегрирано стадиумско групирање (UISS). Овие системи се опишани во Табела 3 и 4. Во SSIGN точките на ризик се акумулираат како што е покажано во табелата подолу и се собираат за да се добие скор на ризик.

SSIGN скорот се компарира позитивно со UISS скорот во предиктивната точност кај група пациенти кои имале хируршка ресекција на светлоклеточен РЦЦ. Од друга страна, UISS дава прогностички предикции и за локализирана и за метастатска болест. Дополнителни проспективни податоци ќе бидат достапни од тековните адјувантни студии за пациенти со висок и средноризичен РЦЦ.

Табела 3. SSIGN скор за локализиран РЦЦ

Карактеристика		Скор
Патолошка Т категорија на примарниот тумор (TNM 2002)	pT1a	0
	pT1b	2
	PT2	3
	pT3a-4	4
Регионален нодален статус (TNM 2002)	pNx или pN0	0
	pN1 или pN2	2
Големина на тумор	<10cm	0
	≥10cm	1
Нуклеарен градус	1 или 2	0
	3	1
	4	3
Хистолошка туморска некроза	Не	0
	Да	1
Скорови	Група	5-годишно преживување без метастази (%)
0-2	низок ризик	97.1
3-5	среден ризик	73.8
≥6	висок ризик	31.2

Напредната болест

Прогностичките модели најпрво беа изградени кога имунотерапијата беше стандардна терапија. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) или Motzer скорот беше стандарден систем. MSKCC скорот е валидиран и ажуриран за примена во сегашната ера на таргетираните терапии, како што се Heng критериумите. Пациентите се стратифицирани според присуството на шест ризик фактори:

- Карнофски перформанс статусот < 80 %.

- Хемоглобин, понизок од долната нормална граница.
- Време од дијагнозата до третманот од една година.
- Коригиран калциум над горната граница.
- Тромбоцити над горната нормална граница.
- Неутрофили над горната граница.

Табела 4. UISS (UCLA Integrated Staging System)

Групи на пациенти		Прогностичка група			
		Т стадиум	Fuhrman градус	ECOG статус	5-годишно специфично преживување (%)
Локализирана болест (N0, M0)	Низок ризик	1	1-2	0	91.1
		1	1-2	1 или повеќе	80.4
		1	3-4	Секој	
		2	Секој	Секој	
	Среден ризик	3	1	Секој	
		3	2-4	Секој	
		3	2-4	1 или повеќе	
		4	Секој	Секој	
Метастатска болест	Низок ризик	N1, M0	Секој	Секој	32
		N2, M0/M1	1-2	0	19.5
	Среден ризик	N2, M0/M1	1-2	1 или повеќе	
			3	0,1 или повеќе	
	Висок ризик		4	0	
			N2, M0/M1	4	1 или повеќе

Групи според ризик и петгодишно специфично преживување

Бројот на присутни ризик фактори се собира и ризикот се стратификува на следниов начин:

Број на ризик фактори	Групи според ризик	Средно вкупно преживување (месеци)	Двегодишно вкупно преживување (%)
0	поволен	нема објавено	75
1-2	среден	27	53
3-6	лош	8.8	7

Биомаркери

Иако има многу потенцијални биомаркери кои се истражуваат, ниту еден не е валидиран за општа употреба во прогностичка и во предиктивна проценка на РЦЦ.

МЕНАЦИРАЊЕ НА ЛОКАЛНА/ЛОКОРЕГИОНАЛНА БОЛЕСТ

T1 ТУМОРИ (<7 CM)

Се препорачува парцијална нефректомија како претпочитана опција кај тумори, ограничени на органот до 7 см (елективна индикација) (Табела 5). Парцијална нефректомија може да се направи преку отворен, лапароскопски или коелиоскопски роботски потпомогнат пристап. Кај пациенти со компромитирана бубрежна функција, солитарен бубрег или билатерални тумори, парцијалната нефректомија е исто така стандарден третман, без разлика на големината на

туморот (императивна индикација). Лапароскопската радикална нефректомија се препорачува доколку парцијалната нефректомија е технички неизводлива. Радиофреквентните или криоаблативните третмани се алтернативни пристапи, особено за пациенти со мали кортикални тумори, наследен РЦЦ и мултипли билатерални тумори.

Активното следење е алтернативна опција кај постари пациенти со посериозни придружни коморбидитети или оние кои имаат изгледи за кратко преживување и солидни ренални тумори, помали од 4 см.

T2 ТУМОРИ (>7 CM)

Лапароскопска радикална нефректомија е преферирана опција.

ЛОКАЛНО НАПРЕДНАТ РЦЦ (T3 И T4)

Отворената радикална нефректомија останува стандарден третман, иако може да се земе предвид и лапароскопски пристап. Систематска адреналектомија или екстензивна лимфна дисекција не се препорачува кога абдоминалниот ЦТ не покажува зафатеност на адреналните и на лимфните јазли.

Нема препорачан адјувантен третман, иако во тек се многу адјувантни студии. Би требало да се поддржува вклучување на пациенти со локализирана болест во клинички студии.

Неоадјувантните пристапи се сè уште експериментални, особено за ресектибилните тумори и не треба да се препорачуваат во клиничките студии. Многу студии покажуваат дека таквите пристапи се релативно безбедни со скромно намалување на големината на туморот (но поголемо туморско намалување во метастатските места) и нема докажана ефикасност за преживувањето без прогресија на болеста.

Табела 5. Препораки за третман на локализиран и локално напреднат РЦЦ

	Ниво и степен на препорака
Парцијална нефректомија е препорачана како третман на сите T1 тумори ако се добиени негативни маргини и прифатлив ризик од морбидитет	III, C
Лапароскопска радикална нефректомија е преферирана опција за третман на орган-ограничен рцц (стадиуми T1, T2, N0, Nx, M0) кога парцијалната нефректомија не е изводлива	II, B
Рутинска адреналектомија и лимфна дисекција не е потребна за сите радикални нефректомии	III, C И I, A
Отворена радикална нефректомија, со цел добивање негативни маргини е сè уште стандард за лекување на локално напреднат рцц	III, C
Аблативните третмани се алтернативни пристапи кај постари пациенти со мали кортикални тумори ($\leq 3\text{cm}$), вроден рцц и мултипли билатерални тумори	III, C
Активно следење е алтернативна опција кај пациенти ≥ 75 години, со значителни коморбидитети и солидни ренални тумори со големина $< 4\text{ cm}$	III, C

МЕНАЦИРАЊЕ НА МЕТАСТАТСКА БОЛЕСТ

- **Улога на хирургијата**

Во ерата на имунотерапијата циторедуктивната нефректомија се препорачуваше кај пациентите со добар перформанс статус [I, A]. Дали оваа препорака ќе остане и со тековните таргетираните терапии се истражува во две проспективни студии. Во рутинска пракса, циторедуктивната нефректомија се препорачува кај пациенти со добар перформанс статус и големи примарни тумори и за пациенти со симптоматски примарни лезии. Циторедуктивна нефректомија не се препорачува кај пациенти со лош перформанс статус.

- **Метастазектомија** може да се разгледува и да се изведе по мултидисциплинарно разгледување за селектирани пациенти со солитарни или лесно пристапни белодробни метастази, солитарни ресектибилни интраабдоминални метастази, долг интервал без болест по нефректомија или парцијален одговор на метастазите на имунотерапија или таргетирана терапија. Скорешните ретроспективни и нерандомизирани студии на пациенти со метастатски РЦЦ (мРЦЦ) покажуваат продолжено средно преживување кај оние со метахронни белодробни метастази и интервал од најмалку две години. Метастазектомијата може да обезбеди можен бенефит за преживување кај селектирана група пациенти само со белодробни метастази, долг метахрон интервал без болест и одговор на имунотерапија/таргетирана терапија пред ресекцијата.

- **Системска терапија**

Препораките, главно, се однесуваат на светлоклеточната хистологија, бидејќи најмногу од првичните студии се направени на овој чест хистолошки поттип. Дополнително препораките ќе се разликуваат според стратификацијата на ризикот (види погоре).

(Табела 6)

Прволиниски третман на пациентите со добра или со средна прогноза

Бидејќи некои РЦЦ имаат многу индолентен тек, треба да се земе во предвид периодот на опсервација пред започнувањето со третманот. Три третмани имаат покажано ефикасност во фаза 3: бевацизумаб (во комбинација со интерферон алфа), сунитиниб [I, A] и пазопаниб [II, B]. Сите три лека се регистрирани врз основа на подобрувањето на преживувањето без прогресија на болеста, споредено со интерферон алфа или плацебо.

Сорафениб [II, B], интерферон алфа [I, D] и интерлеукин 2 [III, C] се алтернативни опции кога другите лекови не можат безбедно да се дадат или кај високо селектирани случаи.

Новите опции, како што се тивозаниб (базирано на фаза 3 податоците, прикажани на ASCO 2012 од Motzer и соработниците) или акситиниб би можело да станат достапни за прволиниски третман во блиска иднина.

Прволиниски третман на пациентите со лоша прогноза

Темсиролиму е во моментот единствениот лек со доказ од прво ниво за активност кај оваа популација пациенти [I, B]. Пилот студијата покажа подобрување на вкупното преживување, споредено со интерферонот или комбинација на темсиролиму и интерферон.

Врз основа на бројните анализи од подгрупата од пилот студијата, како и програмите за проширен пристап, сунитиниб е друга разумна опција во овој случај [II, B].

Јасно е дека за многу пациенти со лоша прогноза најдобрата супортивна нега останува единствената адекватна опција на третман.

Второлиниски третман

Доказ за активноста на инхибиторите на тирозин киназата по цитокините е покажан со сорафениб [I, A], пазопаниб [II, A] и од неодамна акситиниб [I, A]. Сунитиниб има покажано активност во овој сетинг [III, A]. Но, бидејќи VEGF таргетираната терапија сега е прволиниски стандарден третман, се намалува бројот на пациенти кои се лекуваат со цитокини.

По прволинискиот третман со VEGF таргетирана терапија и еверолимус и акситиниб се активни и може да се препорачуваат [II, A и I, B соодветно]. Двата лека покажуваат значајно подобро преживување без прогресија на болеста во однос на плацебо (еверолимус) или сорафениб (акситиниб). Префрлањето од еден тирозин киназа инхибитор (ТКИ) на друг (т.е. од сунитиниб на сорафениб или обратно) покажа одредена активност, главно, кај ретроспективни (а со тоа високопристрасни) студии [III, B].

Третолиниски третман

Како продолжение на второлинискиот третман се препорачува вклучување во клинички студии каде што е возможно. Кај пациентите кои се лекуваат со два ТКИ (или ТКИ и бевацизумаб) се препорачува еверолимус. [II, A]. Кај пациентите кои се претходно лекувани со VEGF таргетирана терапија и мТОР инхибитор, ТКИ е можен третман [III, B].

Медицински третман на метастатска болест со несветлоклеточна хистологија

Нема проспективни рандомизирани податоци за пациентите со несветлоклеточен ренален карцином. За овие пациенти се препорачува вклучување во специфични дизајнирани студии. Сепак, во отсуство на такви студии, препораките може да се базираат само на резултати од програмите на проширен пристап на сунитиниб и сорафениб на мали ретроспективни студии и на анализа на подгрупа од студијата за регистрација на темсирилимус. Овие студии сугерираат дека пациентите со несветлоклеточна хистологија може да имаат бенефит од лекувањето со сунитиниб, сорафениб или темсирилимус [III, B].

Табела 6. Алгоритам за системски третман на мРЦЦ

Хистологија и сетинг	Групи според ризик	Стандард	Опција
Светлоклеточен прва линија	Добар и среден ризик Лоша прогноза	Синитиниб Бевацизумаб+ИФН Пазопаниб Темсирилимус	Цитикини (вклучување на високодозен IL-2) Сорафениб
Светлоклеточен втора линија	По претходна терапија со цитокини По претходна терапија со инхибитори на тирозин киназа	Сорафениб Пазопаниб Акситиниб Еверолимус Акситиниб	Сорафениб
Светлоклеточен трета линија	По претходна терапија со два инхибитори на тирозин киназа	Еверолимус	
Не-светлоклеточна хистологија			Темсеролимус Сунитиниб Сорафениб

Улога на радиотерапијата и бисфосфонатите

Радиотерапијата има ограничена улога во примарниот менаџмент на карциномот на бубрег. Сепак, се користи во многу различни клинички ситуации, особено за нересектибилни локални рекурненти и метастатска болест.

- Радиотерапијата нема улога во адјувантен и неoadјувантен сетинг (4 негативни студии) [II, D].
- Радиотерапијата може да се користи за лекување нересектибилна локална или рекурентна болест, со цел да се подобри локалната контрола. Кај пациентите кај кои хирургијата не е можна заради лош перформанс статус и несоодветна клиничка состојба на пациентот, радиотерапијата може да се користи како алтернатива ако другите локални терапии, како што е радиооблацијата, не се адекватни. [IV, D].
- Радиотерапијата е ефективна терапија за палијација на локална и симптоматска метастатска болест или за превенција на прогресија на метастатската болест на критични места: коски, мозок. [I, A]. При симптоматска коскена метастаза локалната радиотерапија или како еднократна фракција или како фракциониран курс може да доведе до олеснување на симптомите дури кај две третини од случаите со комплетен симптоматски одговор кај 20-25 % [I, A].
- За менаџирање на компресија на медула спиналис амбулантен статус при дијагноза и лимитирана метастатска болест се поволни фактори. Кај оние пациенти кои може да одат на операција, примената на операција и радиотерапија го подобриле преживувањето и одржувањето на амбулантен статус, споредено со тоа кога е спроведена само ирадијација [I, A]. При менаџирањето на пациент со мозочни метастази, користењето на кортикостероиди може да обезбеди ефективно привремено олеснување на церебралните симптоми. Радиотерапија на цел мозок меѓу 20-30 Gy во 4-10 фракции соодветно е ефикасна за локална контрола и може да се подобри со стереотактична кранијална радиотерапија, особено кај подгрупа на пациенти со единечна нересектибилна лезија. [II, B].

Бисфосфонатната терапија со золендронска киселина ја намалува појавата на скелетни компликации кај пациенти со коскени метастази од мРЦЦ и се препорачува за оваа група пациенти врз основа на проценката на очекуваното време на преживување на пациентот и веројатноста за придобивки од симптоматски бенефит. Новите агенси освен бисфосфонатите (на пр. радиум 223, денозумаб) се сега достапни (или ќе бидат достапни во блиска иднина), но нивната специфична употреба кај карциномот на бубрегот сè уште се истражува.

ЕВАЛУАЦИЈА НА ОДГОВОРОТ И СЛЕДЕЊЕ

Нема доказ дека некој конкретен протокол за следење влијае врз исходот кај раниот РЦЦ. Нема ниту, пак, стандардна препорака за следење на напреднат РЦЦ.

Шемата на следење за локализиран РЦЦ по хирургија треба да зависи од терапевтските можности при рекурентата. ЦТ скенови на торакс и абдомен рутински се прават со временски интервали, зависно од ризик факторите. Долготрајно следење се препорачува во некои институции, во зависност од можноста за доцнежен релапс, но никогаш не е покажан бенефит од ова.

За време на системската терапија кај пациенти со мРЦЦ треба да се препорачаат шеми на следење со ЦТ скен на 2-4 месеци за да се утврди одговорот и резистенцијата. Иако не се совршени, RECIST критериумите остануваат најдобриот метод за проценка на ефикасноста на лекот.

НИВОА НА ДОКАЗ

- I. Доказ, добиен од метаанализа на повеќе, добро дизајнирани, контролирани студии. Рандомизирани студии со низок степен на лажно позитивни и низок степен на лажно негативни грешки (висока моќност).**
- II. Доказ, кој е добиен од барем една добро дизајнирана експериментална студија. Рандомизирани студии со висок степен на лажно позитивни и/или лажно негативни грешки (ниска моќност).**
- III. Доказ, кој е добиен од добро дизајнирани, квази експериментални студии, како што се нерандомизирани, контролирани, студии со една група, кохорти временски или случај-контрола студии.**
- IV. Доказ, кој е од добро дизајниран, неекспериментални студии, како што се компаративните и корелационски дескриптивните студии, како и случај-контрола студии (серија на случаи).**
- V. Доказот е од прикази на случаи и клинички примери.**

СТЕПЕНИ НА ПРЕПОРАКА

- A. Постои доказ од ниво I или конзистентен заклучок од повеќе студии со ниво на доказ II, III и IV.**
- B. Постои доказ од ниво II, III и IV и заклучоците се генерално конзистентни.**
- C. Постои доказ од ниво II, III и IV, но заклучоците се неконзистентни.**
- D. Постои мало или нема систематско емпириско ниво на доказ.**

Референци

1. Rini B, Campbell S, Escudier B. Renal cell carcinoma. Lancet 2009; 373(9669):1119–1132.
2. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinomas: a multicenter experience. J Clin Oncol 2005; 23: 2763–2771.
3. Algaba F, Akaza H, Lopez-Beltran A et al. Current pathology keys of renal cell carcinoma. Eur Urol 2011; 60: 634–644.
4. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinic-pathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. Mod Pathol 1997; 10: 537–544.
5. Argani P, Lal P, Hutchinson B et al. Aberrant nuclear immunoreactivity for TFE3 in neoplasms with TFE3 gene fusions. A sensitive and specific immunohistochemical assay. Am J Surg Pathol 2003; 27: 750–761.
6. Leibovich BC, Blute M, Cheville JC et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer 2003; 97: 1663–1671.
7. Patard JJ, Kim HL, Lam JS et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol 2004; 22(16): 3316–3322.
8. Heng DY, Xie W, Regan MM et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol 2009; 27(34): 5794–5799.
9. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC et al. UCAN Systematic Review Reference Group; EAU Renal Cancer Guideline Panel. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. Eur Urol 2012; 61(5): 972–793.

¹ ESMO - European Society of Medical Oncology.

² ASCO - American Society of Clinical Oncology.

10. Best SL, Park SK, Yaacoub RF et al. Long-term outcomes of renal tumor radio frequency ablation stratified by tumor diameter: size matters. *J Urol* 2012; 187 (4): 1183–1189.
11. Mason RJ, Abdolell M, Trottier G et al. Growth kinetics of renal masses: analysis of a prospective cohort of patients undergoing active surveillance. *Eur Urol* 2011; 59(5): 863–867.
12. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004; 171: 1071–1076.
13. Karam JA, Rini BI, Varella L et al. Metastasectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2011; 185(2): 439–444.
14. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103–2111.
15. Motzer R, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2): 115–124.
16. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(6): 1061–1068.
17. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(22): 2271–2281.
18. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2): 125–134.
19. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378(9807): 1931–1939.
20. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al.; for the RECORD-1 Study Group. Verolimus for advanced renal cell carcinoma. *Lancet* 2008; 372(9637): 449–456.
21. Khoo VS, Pyle L. Radiotherapy and supportive care. In Eisen T, Christmas T (eds), *Clinical Progress in Renal Cancer*. Oxford: Informa UK Ltd 2007; 191–201. ISBN 10–1–84184-604-X.
22. Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003; 98(5): 962–969.
23. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ et al. Guidance on the use of isphosphonates in solid tumors: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008; 19(3): 420–432.

1. **EHNS—ESTRO ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Октомври 2012. www.esmo.org**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 4 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање до октомври 2016 година.**