

# VODIČI ZA KARCINOM BUBREGA

B. Ljungberg, N. Cowan, D.C. Hanbury, M. Hora, M.A. Kuczyk, A.S. Merseburger, P.F.A. Mulders, J-J. Patard, I.C. Sinescu

## Uvod

Karcinom bubrega (RCC) je zastupljen 2–3% svih karcinoma sa najvećom incidencijom javljanja u zapadnim zemljama. U skori je vreme u Evropi se uočava godišnji porast incidencije javljanja ovog oboljenja za 2%. Međutim stope incidencije karcinoma bubrega su u padu u određenim zemljama (Švedska i Danska) dok u drugim evropskim zemljama i dalje postoji trend porasta incidencije od ovog oboljenja.

Korišćenje imidžing tehnika poput ultrazvuka i kompjuterizovane tomografije povećalo je detekciju asimptomatskih bolesnika sa karcinomom bubrega. Dodatno tokom prošlih 10 godina stope mortaliteta su se obično stabilizovale ili smanjile u nekim evropskim zemljama. Najveća incidencija karcinoma bubrega se dešava kod ljudi između 60–70 godina starosti, češće kod muškaraca (odnos 1,5:1). Etiološki faktori poput stila života, pušenja, gojaznosti i hipertenzije utiču na javljanje bolesti. Najefektivnija profilaksa je izbegavanje pušenja i suzbijanje gojaznosti.

## Dijagnoza i klasifikacija

Više od 50% karcinoma bubrega se slučajno dijagnostikuje. Asimptomatski karcinomi su obično manji i nižeg gradusa. Po prirodnom toku bolesti karcinom bubrega ostaje asimptomatski i nepalpabilan dosta dugo. Klasični trijas: lumbalni bol, makroskopska hematurija, palpabilna abdominalna masa se retko javljaju (6–10%). Klinički simptomi poput makroskopske hematurije, palpabilne mase, varikocela ili bilateralnog edema donjih ekstremiteta bi trebalo da iniciraju radiološki pregled.

Paraneoplastički sindrom (npr. hipertenzija, gubitak težine, pi-reksija, neuromiopatija, anemija, policitemija, amiloidoza, povišena sedimentacija, abnormalna funkcija jetre) se javlja kod 20–30% pacijenata sa karcinomom bubrega. Kod oko 20–30% pacijenata su ovi simptomi posledica metastatske bolesti. Totalna renalna funkcija bi uvek trebalo da se ispita. Kod pacijenata sa bilo kojim znakom oslabljene bubrežne funkcije, potrebno je uraditi procenu bubrežne funkcije i CT.

## Stejdžing sistem

Trenutna UICC TNM klasifikacija iz 2009. godine se preporučuje za stejdžing RCC.

Tabela 1: TNM klasifikacija 2009.

### T Primarni tumor

Tx – nije moguća procena primarnog tumora

T0x – nema znakova primarnog tumora

T1 – tumor veličine do 7cm, ograničen na bubreg

T1a – tumor veličine do 4 cm, ograničen na bubreg

T1b – tumor > 4cm ali ≤ 7cm

T2 – tumor > 7 cm, ograničen na bubreg

T2a – tumor > 7 cm ali ≤ 10 cm

T2b – tumor > 10 cm ograničen na bubreg

T3 – tumor se pruža u glavne vene, perirenalno masno tkivo, ali ne u ipsilateralnu nadbubrežnu žlezdu i ne probija Gerota fasciju

T3a – renalna vena ili njene grane, zahvata perirenalno tkivo i/ili renalni sinus ali ne probija Gerota fasciju

T3b – širi se u venu kavu ispod dijafragme

T3c – zahvata venu kavu ili njen zid iznad dijafragme

T4 – tumor je probio gerotas-inn fasciju (i ipsilateralnu nadbubrežnu žlezdu)

### N Regionalne limfne žlezde

Nx – regionalne limfne žlezde nisu procenjene

N0 – bez metastaza u regionalnim limfnim žlezdama

N1 – metastaze u jednoj regionalnoj lgl

N2 – metastaze u više od jedne lgl

#### M Udaljene metastaze

M0 – nema udaljenih metastaza

M1 – udaljene metastaze

## Histopatološka klasifikacija

Furmanov nuklearni gradus je najčešće korišćen sistem za gradiranje. Karcinom bubrega se javlja u 4 podtipova koji imaju genetičke i histološke razlike: svetloćelijski karcinom (od 80–90%), papilarni (10–15%), hromofobni (4–5%) i „collecting duct“ karcinom (1%). Obično ovi tipovi RCC imaju različit klinički tok i odgovor na terapiju.

Furmanovo gradiranje i klasifikacija RCC po podtipovima se preporučuje. Postoji nekoliko integrisanih prognostičkih sistema i nomograma koji kombinuju zavisne prognostičke faktore koji mogu biti korisni u prognozi i praćenju. Molekularni markeri i različiti profili genske ekspresije izgleda da mogu da poboljšaju prognozu preživljavanja ali se još uvek ne preporučuju u rutinskoj praksi.

## Drugi tumori bubrega

- Više od 85–90% svih renalnih tumora su neki od RCC tipova. Ostalih 10–15% uključuju varijetet neuobičajenih karcinoma, neklasifikovanih karcinoma i nekoliko benignih tumora bubrega.

- Osim angiomiolipoma većina neuobičajenih tumora bubrega se ne može diferencirati od karcinoma bubrega na osnovu radioloških imidžing tehnika i zbog toga bi trebalo da budu lečeni kao i RCC.
- Renalne ciste sa Bosniak klasifikacijom  $\geq$ III treba da se operišu.
- Ukoliko su onkocitomi verifikovani biopsijom mogu da budu praćeni.
- Kod angiomiolipoma tretmani poput (hirurški, termalna ablacija i selektivna arterijska embolizacija) mogu da se sprovedu ako je veličina tumora veća od 4 cm. Ako je moguće treba učiniti poštenu operaciju.
- Standardizovani onkološki protokoli za neuobičajene tipove renalnih tumora nepostoje.

## Radiološka ispitivanja renalnog karcinoma

Ona bi trebala da uključuju CT nakon i pre i.v. datog kontrasta kako bi se potvrdila dijagnoza i obezbedile informacije o funkciji i morfologiji kontralateralnog bubrega i kako bi se procenila tumorska ekspanzija uključujući ekstrarenalno širenje, zahvatanje vene kave i uvećanje limfnih žlezda i nadbubrega. Abdominalni ultrazvuk i MR su alternative za CT. Ultrazvuk sa kontrastom može biti u pojedinim slučajevima od koristi. MR bi trebala da bude rezervisana za pacijente sa mogućim zahvatanjem krvnih sudova ili kod alergije na i.v. kontrast. CT grudnog koša je najtačniji način za stejdžing bolesti u grudnom košu; RTG nativni grudnog koša mora biti urađen kao minimum dijagnostike. Renalna masa može se klasifikovati kao

solidna ili cistična na osnovu imidžing kriterijuma. Za praćenje solidne renalne mase nalaz njenog uvećanja je najvažniji kriterijum za diferenciranje maligne lezije. Za praćenje cistične renalne mase Bosniak klasifikacija može biti od koristi.

Druge dijagnostičke procedure (scintigrafija kostiju, MR, CT mozga), treba da budu razmotrene jedino ukoliko postoje indikacije na osnovu kliničkih simptoma i laboratorijskih analiza. Renalna arteriografija i donja venokavografija imaju ograničenu ulogu u dijagnostici određenih pacijenata sa tumorom bubrega. Prava vrednost pozitronske emisione tomografije (PET) u dijagnozi i praćenu pacijenata sa karcinomom bubrega trenutno nije standardizovana. U pacijenata sa bilo kojim znakom oslabljene bubrežnom funkcijom, izotopski renogram i evaluacija totalne renalne funkcije mora biti urađena kako bi se procenila potreba za prezervacijom bubrežne funkcije.

### Biopsija bubrega

Postoji sve više indikacija za biopsiju renalnih tumora, kako za ablativnu terapiju, kao i za pacijente koji se prate ili su na sistematnoj terapiji bez prethodne histopatološke verifikacije.

Ubodna „core“ biopsija je pokazala visoku specifičnost i senzitivnost za dokazivanje eventualnog maligniteta, ali oko 20% biopsija su bez zaključka. Perkutana biopsija se retko zahteva za velike renalne mase, predviđene za nefrektomiju obzirom da neće unaprediti lečenje. Biopsija „fine needle“ ima limitiranu ulogu u kliničkoj obradi pacijenata sa renalnom masom.

### Vodiči za primarni tretman RCC

Do skoro, standard u lečenju RCC je predstavljala radikalna nefrektomija sa kompletnim odstranjivanjem tumorom zahvaćenog bubrega sa perirenalnim masnim tkivom i Gerotas-inom fascijom.

Za lokalizovani RCC poštedna, „nephron-sparing“ operacija se preporučuje. Radikana nefrektomija se preporučuje za pacijente sa lokalizovanim RCC kod kojih poštedna operacija nije prihvatljiva, obzirom na uznapredovali lokalni rast tumora, kada parcijalna resekcija tehnički nije moguća zbog lokacije tumora i kada je prisutno loše opšte stanje pacijenata. Kompletna resekcija primarnog karcinoma bubrega bilo otvorenom bilo laparoskopskom operacijom daje dobre šanse za preživljavanje.

Ukoliko je preoperativni imaging uredan rutinska adenektomija nije indikovana. Limfadenektomija je značajna samo za stejdžing bolesti, proširena limfadenektomija ne poboljšava preživljavanje. U pacijenata sa RCC i tumorskim trombom ali bez metastaza prognoza je značajno bolja nakon nefrektomije i kompletne trombektomije.

Embolizacija primarnog tumora je indikovana u pacijenata sa makroskopskom hematurijom i lokalnim simptomima (bol), pacijenata nepogodnih za hirurški tretman i pre hirurške resekcije velikih skeletnih masa. Nema benefita od embolizacije tumora pre radikalne nefrektomije.

### Poštedna operacija bubrega

Apsolutna indikacije za parcijalnu nefrektomiju su anatomske ili funkcionalne jedini bubreg ili bilateralni RCC. Relativne indikacije su funkcionisanje suprotnog bubrega zahvaćenog stanjem

koje može da pogorša bubrežnu funkciju kao i hereditarne forme RCC sa visokim rizikom od nastanka tumora u kontralateralnom bubregu. Lokalizovan unilateralni RCC sa zdravim kontralateralnim bubregom je indikacija za elektivnu hirurgiju.

Poštedna operacija bubrega se preporučuje kod pacijenata sa lokalizovanim RCC pošto su stope dugoročnog preživljavanja i pojave recidiva iste onima nakon radikalne nefrektomije. Čak i kod pacijenata sa dijametrom tumora većim od 7 cm poštedna hirurgija daje rezultate iste kao i radikalni pristup. Ako je tumor kompletno resektiran, širina hirurških margina veća od 1 mm nije vrednost koja korelira sa verovatnoćom lokalnog recidiva. Ako je RCC većih dimenzija tretiran poštednom hirurgijom, praćenje treba intenzivirati jer postoji povećan rizik od intrarenalnog recidiva.

### Laparoskopska radikalna i parcijalna nefrektomija

Laparoskopska radikalna nefrektomija ima niži morbiditet u poređenju sa otvorenom hirurgijom, na taj način je postala potvrđena hirurška procedura za lečenje RCC. Bilo da je urađena retro ili transperitonealno, laparoskopski pristup treba da dvostruko uveća postojeće onkološke principe u odnosu na otvorenu hirurgiju. Podaci o dugoročnom preživljavanju pokazuju jednake stope preživljavanja bez karcinoma u odnosu na otvorenu hirurgiju. Tako laparoskopska radikalna nefrektomija danas predstavlja standard za lečenje pacijenata sa T1 i T2 RCC koji ne mogu imati poštednu hirurgiju. Laparoskopska radikalna nefrektomija ne treba da se radi kod pacijenata sa T1 tumorom kod kojih je indikovana parcijalna resekcija. Laparoskopska nefrektomija bi trebalo da postane široko dostupan tretman i treba ga promovisati u centrima za lečenje RCC.

Kada iskusan lekar radi parcijalnu laparoskopsku nefrektomiju onda to može biti alternativa otvorenoj poštednoj hirurgiji kod selektovanih pacijenata. Optimalna indikacija za laparoskopsku poštednu nefrektomiju je relativno mali ili periferni tumor. Laparoskopska parcijalna resekcija dovodi do duže intraoperativne ishemije nego parcijalna nefrektomija i tako nosi veći rizik od nastanka smanjene dugoročne renalne funkcije. Takođe, ona ima veći broj hirurških komplikacija nego otvorena hirurgija. Bez obzira na to onkološki ishod izgleda da je sličan u obe procedure. Robot-asistirana parcijalna nefrektomija je u povoju i zahteva dalju evaluaciju kako bi ušla u preporuke.

Zaključak: radikalna nefrektomija, po mogućnosti laparoskopska, se preporučuje kod pacijenata sa lokalizovanim RCC koji nisu pogodni za poštednu hirurgiju. Otvorena parcijalna hirurgija ostaje standard lečenja. Laparoskopska parcijalna nefrektomija bi trebalo da se izvodi samo u centrima sa iskustvom.

### Minimalno invazivne alternativne tehnike

Minimalno invazivne tehnike kao što su ablacija sa perkutanom radiofrekvencijom, krioterapija, mikrotalasna, fokusna UZ terapija visokog intenziteta (HIFU), mogu biti alternativa hirurgiji. Potencijalne prednosti ovih tehnika su smanjenje morbiditeta, van bolničke procedure i mogućnost lečenja visoko rizičnih pacijenata koji ne mogu biti podvrgnuti konvencionalnoj hirurgiji.

Ovi eksperimentalni tretmani se mogu preporučiti određenim pacijentima sa malim, slučajno pronađenim lezijama u korteksu bubrega, kod starijih pacijenata, kod pacijenata sa genatskom predispozicijom za nastanak multiplih tumora, kod pacijenata

**Tabela 2: 2010 preporuke za primarni hirurški tretman RCC na osnovu T stadijuma**

Stadijum	Operacija	
T1	Poštedna operacija („Nephron-sparing“)	Otvorena
		Laparoskopija
	Radikalna nefrektomija	Laparoskopija
		Otvorena
T2	Radikalna nefrektomija	Laparoskopija
		Otvorena
	Poštedna operacija („Nephron-sparing“)	
T3	Radikalna nefrektomija	Otvorena
		Laparoskopija

sa solitarnim bubregom ili sa bilateralnim tumorom. Onkološka efikasnost krioterapije i radio frekventne ablacije (RFA) još uvek nije poznata iako su ovo najčešće korišćene minimalne invazivne tehnike. Sadašnji podaci pokazuju da krioblacija, urađena laparoskopski, dovodi do manjeg broja re-tretmana kao i do boljeg lokalnog tumorskog statusa u odnosu na RFA. U oba tretmana stope recidiva su više u odnosu na poštednu hirurgiju bubrega. Potrebna su dalja istraživanja u ovoj oblasti kako bi se utvrdile stope onkološkog uspeha kao i komplikacije vezane za ove procedure.

Preporuke
Preporučeni standard
Centri sa iskustvom
U pacijenata koji nisu pogodni za poštednu operaciju
Opcija kod pacijenata koji nisu pogodni za poštednu operaciju
Preporučeni standard
Preporučuje se, ali nosi veći morbiditet
Selektovani pacijenti, centri sa iskustvom
Preporučeni standard
Selektovani pacijenti

### Adjuvantna terapija

Adjuvantna tumorska vakcinacija može poboljšati dužinu „progression-free survival“ što je posebno značajno kod pacijenata sa visokim rizikom od pojave metastaza (npr. T3 RCC). Terapija citokinima ne poboljšava preživljavanje nakon nefrektomije. Iako nema dovoljno podataka o adjuvantnoj terapiji „target agensima“, tri velike randomizovane studije u fazi III se izvode u svetu. Osim kontrolisanih kliničkih studija ne postoje druge indikacije za primenu adjuvantne terapije nakon hirurškog lečenja.

## Hirurški tretman metastatskog RCC

Nefrektomija primarnog tumora je jedino kurativna ukoliko hirurgija može da ukloni sve tumorske depozite. Za većinu pacijenata sa metastatskim RCC nefrektomija je palijativni tretman. U meta analizama dve randomizovane studije koje porede nefrektomiju sa imunoterapijom nasuprot samo imunoterapiji, dugogodišnje preživljavanje je veće kod pacijenata koji su prethodno imali nefrektomiju. Kod pacijenata sa dobrim performans statusom može se preporučiti nefrektomija + interferon alfa. Za terapiju „target agensima“ ne postoji dovoljno saznanja da li citoreduktivna hirurgija treba da se primeni pre ili posle uspešne medikamentozne terapije. Bez obzira na to citoreduktivna nefrektomija se preporučuje, kada je to moguće.

Potpuno odstranjivanje metastaza poboljšava kliničku prognozu. Metastazektomija bi trebalo da se izvodi kod pacijenata sa resektabilnom bolešću i dobrim performans statusom. Ova procedura bi trebalo da se razmotri i kod pacijenata sa rezidualnim i očekivanim metastatskim promenama koji su prethodno dobro odreagovali na sistemsku terapiju.

## Radioterapija metastaza

Kod pacijenata sa neresektabilnim promenama u mozgu i koštanom sistemu radioterapija može doprineti značajnom smanjenju simptoma.

## Sistemska terapija kod metastatskog RCC

### Hemioterapija

Ovaj vid terapije nije efektivan kod pacijenata sa RCC.

### Imunoterapija

Dostupni podaci pokazuju da imunoterapija sa interferonom alfa ima benefit samo kod određene grupe pacijenata; kod onih sa dobrim performans statusom, kod pacijenata kod kojih je progression free survival (PFS)>1 godine od inicijalne dijagnoze bolesti i ukoliko pacijenti imaju solitarnu metastazu u plućima. Randomizovane studije koje porede različite „target agense“ u prvoj liniji terapije, su dokazale superiornost u odnosu na interferon alfa monoterapiju: sunitinib, bevacizumab+INF alfa, ili temsirolimus. INF alfa monoterapija jedino u selektovanih pacijenata predstavlja prvu terapijsku opciju kod metastatskog RCC. Velika doza interleukina 2 datog u bolusu daje dugotrajan kompletan odgovor u ograničenom broju pacijenata; mada je njegova toksičnost viša nego INF alfa. Ne postoje dokazi o superiornosti terapije INF alfa ili IL 2 kod pacijenata sa metastatskim RCC. Samo pacijenti sa cRCC imaju benefit od imunoterapije. Kombinacija citokina sa ili bez dodatne hemioterapije ne poboljšava ukupno preživljavanje u poređenju sa monoterapijom.

Za stratifikaciju rizika se preporučuje MSKCC (Motzer) prognostička skala uključujući; Karnowsky skor (<80), vreme od dijagnostike bolesti do tretmana INF alfa (<12 meseci), Hgb (<od normalnog), LDH (>1,5 od gornje referentne vrednosti) i korigovani serumski Ca (> od normalnog). Nizak rizik imaju osobe sa 0 rizikofaktorom; srednji 1–2 faktora rizika; visok  $\geq 3$  faktora rizika.

## Inhibitori angiogeneze

Nova dostignuća u molekularnoj biologiji su doprinela stvaranju novih lekova za tretman mRCC. Kod sporadičnih i VHL (von Hippel Lindau) svetloćelijskih karcinoma bubrega (cRCC), hiperakumulacija HIF-a (hypoxia inducible factor – faktor izazvan hipoksijom), usled defektivnog efekta VHL proteina na prekomernu ekspresiju VEGF (vaskularnog endotelnog faktora rasta) i PDGF (faktora rasta iz trombocita) dovodi do neoangiogeneze. Ovaj proces značajno doprinosi nastanku i progresiji RCC. Za sada su odobrena 4 targeting agensa u Evropi i Americi za lečenje metastatskog RCC. Randomizovane kontrolisane studije pokazuju značajnu efikasnost i nekih dugih lekova.

Inhibitori tirozin kinaze pokazuju efikasnost u lečenju svetloćelijskog RCC sa povećanjem PFS i kao prva i kao druga linija tretmana mRCC.

- Sorafenib je oralni inhibitor multikinaze koji povećava PFS kao druga linija tretmana nakon neuspele sistemske imuno terapije.
- Sunitinib je oralni inhibitor tirozin kinaze. U III fazi ispitivanja kao prva linija odbrane poreden je sa INF alfa. Sunitinib je imao veće PFS vreme (11 meseci) u poredenju sa 5 meseci kod pacijenata sa niskim i srednjim rizikom. Kod pacijenata bez poststudijskog tretmana ukupno preživljavanje je bilo duže u grupi koja je primala samo Sunitinib u odnosu na INF alfa (28.1 mesec nasuprot 14.1 mesec).
- Pazopanib je oralni inhibitor tirozin kinaze koji deluje na VEGF i PDGF i c-Kit. U prospektivnoj randomizovanoj studiji u kojoj se ispituje efikasnost Pazopaniba u odnosu na placebo kod pacijenata sa metastatskim RCC i Citokini-

ma lečenih pacijenata postoji značajno poboljšanje PFS od 4,2–9,2 meseca u tumorskom odgovoru.

## VEGF antitela

- Bevacizumab je humano monoklono antitelo koje se vezuje za VEGF. Dvostruko slepa studija faze III je pokazala prosečan ukupni odgovor od 31% sa bevacizumabom+INF alfa vs. 13% kada je u pitanju monoterapija INF alfa. Signifikantno povećanje srednje vrednosti PFS od 5.4 meseci sa interferonom alfa do 10.2 meseci za bevacizumab+interferon alfa, samo za pacijente sa niskim i srednjim rizikom.

mTOR (Mammalian target of rapamycin) inhibitori koji blokiraju mTOR put, pokazuju značajnu efikasnost kada je u pitanju metastatski RCC, i u ostalim tipovima pored cRCC i takodje u visoko rizičnih pacijenata.

- Temsirolimus je specifični inhibitor mTOR. U fazi III studije pokazano je povećanje ukupnog preživljavanja u pacijenata sa visokim rizikom sa metastatskim RCC (temsirolimus monoterapija u poredenju sa interferonom alfa).
- Everolimus je oralni mTOR inhibitor, u skorijoj studiji faze III je dokazano da kod pacijenata koji su imali progresiju bolesti nakon tretmana anti-VEGF-R, PFS je bio 4 meseca kod pacijenata koji su primali everolimus vs. 1.9 meseci nakon uzimanja placeba.

Klinička istraživanja se šire na primenu različitih novih lekova u primarnoj ili sekundarnoj terapiji metastatskog RCC, uključujući monoterapiju, kombinaciju obe sa citokinima ili sa adjuvantnom terapijom. Postoje ograničeni podaci o ukupnom preživljavanju nakon primene ovih novih lekova. U ran-



domizovanoj studiji o sunitinibu, vršen je „crossing-over“ sa INF alfa (n=25), prosečna vremena preživljavanja su 20.0 vs. 26.4 meseca sa sunitinibom (p=0.03). Kod pacijenata koji nisu primili sunitinib, prosečno ukupno preživljavanje je 14.1 vs. 28.1 meseci u grupi sa sunitinibom. Još uvek nema podataka o terapijskom efektu novih lekova. Za ove lekove se kaže da stabilizuju bolest kod pacijenata sa metastatskim RCC nakon produženog vremena praćenja. Bez obzira na to, klinička primena ovih lekova mora da se uskladi sa njihovom toksičnošću i pacijentovim kvalitetom života.

**Tabela 3: 2010 EAU preporuke zasnovane na dokazima za prvu i drugu liniju primene sistemske terapije u mRCC**

Tretman	Rizik ili prethodni tretman	Preporučeni lek
Prva linija	mRCC niskog ili srednjeg rizika	Sunitinib, Bevacizumab+INF $\alpha$ , Pazopanib
	mRCC visokog rizika	Temsirolimus
Druga linija	Prethodna terapija citokinima	Sorafenib, Pazopanib
	Prethodna VEGFR ili mTOR inhibitor terapija	Everolimus Klinički trajali

## Preporuke za sistemsku terapiju

Tirozin kinaza inhibitori trebalo bi da se smatraju za prvu ili drugu liniju tretmana mRCC kako je pokazano u Tabeli 3. Terapija INF alfa kao monoterapija ostaje opcija za selektovane pacijente kao prva linija terapije mRCC.

## Praćenje nakon operacije RCC

Tokom praćenja pacijenata nakon operacije RCC urolog je u mogućnosti da prati post-operativne komplikacije, bubrežnu funkciju, lokalno recidiviranje nakon parcijalne nefrektomije ili ablacije tumora, recidiviranje u kontralateralni bubreg i razvoj metastaza.

Upotrebom različitih scoring sistema i algoritama, pacijenti su razvrstani: pacijenti sa niskim, srednjim i visokim rizikom za pojavu metastaza. Nasuprot mnogim istraživanjima, ne postoji univerzalna preporuka za tačno vreme i praćenje pacijenata. Tačnije ne postoje dokazi da li rano ili kasno postavljena dijagnoza recidiva utiče na preživljavanje. Međutim praćenje pacijenata ostaje značajno kako bi se povećala znanja vezano za samu bolest. Praćenje pacijenata obezbeđuje da se metastaze otkriju na vreme.

Rana detekcija metastaza povećava mogućnost hirurške resekcije i efikasnost sistemske terapije. Ovo je od posebnog značaja za ablativnu terapiju, kao što je krioterapija i RFA, gde je stopa lokalnog recidiva veća, tako da pacijenti i dalje mogu biti izlečeni ponovnom ablativnom terapijom ili radikalnom nefrektomijom. U metastatskoj bolesti ekspanzivni tumorski rast može da smanji mogućnost hirurške resekcije, koja se smatra

standardom u slučajevima resektibilnih i pretežno solitarnih lezija. Dodatno, po kliničkim trajalima rana dijagnostika recidiva može da poveća efikasnost sistemske terapije ukoliko je tumorska masa manja. Na taj način urolog može selektivno koristiti imidžing tehnike i način praćenja. Mada ne postoji dokazan standard za praćenje pacijenata sa RCC prisutno je više skoring sistema i nomograma za predviđanje nastanka recidiva i metastaza. Korišćenjem tih nomograma, nekoliko režima praćenja je predloženo, baziranih na stadijumu bolesti. Međutim, ni jedan ne uključuje ablativne terapije. Zato postoji potreba za algoritmom praćenja pacijenata nakon tretmana RCC i koji bi ne samo prepoznao profil rizika bolesti već i efikasnost tretmana. Primer je dat u Tabeli 4; obratite pažnju da ovo nije u okviru EAU preporuka.

Za pacijente sa metastatskom bolešću zahteva se individualni plan praćenja.

3 godine	CXR i US	CXR i US	CT
4 godine	CXR i US	CXR i US	CT
5 godina	CXR i US	CT	CT
>5 godina		Godišnje CXR i US	CXR/CT

*CT-CT grudnog koša i abdomena, krio-krioterapija, CXR-rendgen grudnog koša, PN-parcijalna nefrektomija, RFA-radiofrekventna ablacija, RN-radikalna nefrektomija, US-ultrazvuk.*

**Tabela 4: Primer predloženog algoritma praćenja nakon lečenja RCC sa kombinovanjen pacijentovog rizika i terapijske efikasnosti (ovo je primer šeme za praćenje, nivo preporuke C)**

Tretman i kontrola	Profil rizika		
	Nizak	Srednji	Visok
Tretman	RN/PN	RN/PN/ krio/RFA	RN/PN/ krio/RFA
6 meseci	CXR i US	CT	CT
1 godina	CXR i US	CXR i US	CT
2 godine	CXR i US	CT	CT