

Клинические рекомендации по почечно- клеточному раку

В. Ljungberg (председатель), L. Albiges, K. Bensalah, A. Вех
(вице-председатель), R.H. Giles (адвокат пациентов), M. Hora,
M.A. Kuczyk, T. Lam, L. Marconi, A.S. Merseburger, T. Powles, M. Staehler,
A. Volpe

Помощники в составлении рекомендаций: Y. Abu-Ghanem,
S. Dabestani,

S. Fernández-Pello Montes, F. Hofmann, R. Tahbaz

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: В.Б. Матвеев

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	5
1.1.	Цели и задачи	5
1.2.	Состав рабочей группы	5
1.3.	Благодарность	5
1.4.	Доступные публикации	5
1.5.	История публикаций и резюме по изменениям	5
1.5.1.	История публикаций	5
1.5.2.	Резюме по изменениям	5
2.	МЕТОДЫ	8
2.1.	Поиск данных	8
2.2.	Рецензирование	9
2.3.	Будущие цели	9
3.	Эпидемиология, этиология и патогенез	9
3.1.	Эпидемиология	9
3.1.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии, этиологии и патогенезу	10
3.2.	Гистологическая диагностика	10
3.2.1.	Светлоклеточный вариант ПКР (сПКР)	10
3.2.2.	Папиллярный вариант ПКР (пПКР)	10
3.2.3.	Хромофобный вариант ПКР (хПКР)	11
3.3.	Редкие опухоли почек	11
3.3.1.	Медуллярная карцинома почки	11
3.3.1.1.	Лечение медуллярной карциномы почки	11
3.3.2.	Карцинома, ассоциированная с терминальной стадией заболевания почек; ПКР, связанный с приобретенными кистами	12
3.3.3.	Папиллярная аденома	12
3.3.4.	Врожденные опухоли почек	12
3.3.5.	Ангиомиолипома	12
3.3.5.1.	Лечение ангиомиолипомы	13
3.3.6.	Онкоцитوما почки	13
3.3.7.	Кистозные образования почки	15
3.3.7.1.	Заключение	16
3.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению редких опухолей почки	16
4.	СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ	16
4.1.	Стадирование	16
4.2.	Анатомическая классификация	17
5.	ДИАГНОСТИКА	18
5.1.	Симптомы	18
5.1.1.	Физикальное обследование	18
5.1.2.	Лабораторная диагностика	18
5.2.	Инструментальные методы исследования	18
5.2.1.	Наличие контрастного усиления	18
5.2.2.	Визуализация с помощью КТ или МРТ	18
5.2.3.	Другие виды исследований	19
5.2.4.	Рентгенологическое обследование для выявления метастатического ПКР	19
5.2.5.	Классификация кист почки по Bosniak	19

5.3.	Биопсия опухоли почки	20
5.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике ПКР	21
6.	ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ	22
6.1.	Классификация	22
6.2.	Анатомические факторы	22
6.3.	Гистологические факторы	22
6.4.	Клинические факторы	23
6.5.	Молекулярные факторы	23
6.6.	Прогностические системы и номограммы	23
6.7.	Резюме по данным литературы и рекомендации по прогностическим факторам	24
7.	ЛЕЧЕНИЕ	25
7.1.	Лечение локализованного ПКР	25
7.1.1.	Введение	25
7.1.2.	Хирургическое лечение	25
7.1.2.1.	Резекция почки по сравнению с радикальной нефрэктомией	25
7.1.2.2.	Сопутствующие вмешательства	26
7.1.3.	Методики радикальной нефрэктомии и резекции почки	27
7.1.3.1.	Методики радикальной нефрэктомии	27
7.1.3.2.	Методики резекции почки	28
7.1.3.3.	Положительный хирургический край после резекции опухоли	29
7.1.3.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по методикам радикальной нефрэктомии и резекции почки	29
7.1.4.	Нехирургические подходы в качестве альтернативы хирургическому лечению	30
7.1.4.1.	Сравнение хирургического и нехирургического лечения	30
7.1.4.2.	Наблюдение	30
7.1.4.3.	Методы аблации	30
7.2.	Лечение местнораспространенного ПКР	32
7.2.1.	Введение	32
7.2.2.	Лечение пациентов с клинически положительными лимфоузлами (cN+)	32
7.2.3.	Лечение местнораспространенного нерезектабельного ПКР	32
7.2.4.	Лечение ПКР при венозном тромбозе	33
7.2.4.1.	Доказательная база проведения хирургического лечения пациентам с опухолевым тромбом	33
7.2.4.2.	Доказательная база различных хирургических стратегий	33
7.2.4.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению ПКР при венозном тромбозе	33
7.2.5.	Адьювантная терапия	33
7.2.5.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по адьювантной терапии	34
7.3.	Местнораспространенный/метастатический ПКР	35
7.3.1.	Местное лечение местнораспространенного/метастатического ПКР	35
7.3.1.1.	Циторедуктивная нефрэктомия	35
7.3.2.	Местное лечение метастазов при мПКР	36
7.3.2.1.	Сравнение полного и неполного удаления метастазов	36
7.3.2.2.	Местное лечение метастазов ПКР в кости	36
7.3.2.3.	Местное лечение метастазов ПКР в головной мозг	37
7.3.2.4.	Эмболизация метастазов	37
7.3.2.5.	Резюме по данным литературы и рекомендации по местному лечению метастазов при мПКР	37
7.4.	Системная терапия при метастатическом ПКР	37
7.4.1.	Химиотерапия	37

7.4.1.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по системной терапии при местнораспространенном/метастатическом ПКР	38
7.4.2.	Иммунотерапия	38
7.4.2.1.	Интерферон альфа в режиме монотерапии и в комбинации с бевацизумабом	38
7.4.2.2.	Интерлейкин-2	38
7.4.2.4.	Блокада иммунных контрольных точек	39
7.4.2.5.	Резюме по данным литературы и рекомендации по иммунотерапии при мПКР	40
7.4.3.	Таргетная терапия	41
7.4.3.1.	Ингибиторы тирозинкиназы	42
7.4.4.	Моноклональные антитела против циркулирующего VEGF	44
7.4.4.1.	Монотерапия бевацизумабом и бевацизумабом + интерферон альфа	44
7.4.5.	Ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих	44
7.4.5.1.	Темсиролимус	44
7.4.5.2.	Эверолимус	44
7.4.6.	Стратегии лечения	45
7.4.6.1.	Лечение пациентов со светлоклеточным мПКР, ранее не получавших лечения	45
7.4.6.2.	Несветлоклеточный ПКР	46
7.4.6.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по системной терапии мПКР	47
7.5.	Рецидив ПКР	48
7.5.1.	Введение	48
7.5.2.	Резюме по данным литературы и рекомендации по местнораспространенному/метастатическому ПКР	48
8.	НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ПКР	48
8.1.	Введение	48
8.2.	Каким образом, кого и когда обследовать?	49
8.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению после радикальной нефрэктомии, резекции почки или аблации ПКР	
8.4.	Исследовательские приоритеты	50
9.	ЛИТЕРАТУРА	51
10.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	51
11.	ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ	51

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Цели и задачи

Рабочая группа Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по почечно-клеточному раку (ПКР) подготовила настоящие рекомендации, чтобы предоставить урологам информацию, основанную на доказательствах, и рекомендации по лечению ПКР.

Необходимо подчеркнуть, что клинические рекомендации включают наиболее качественные данные, доступные в настоящее время экспертам. Однако следование рекомендациям не всегда приводит к оптимальному результату. Клинические рекомендации никогда не заменят клинический опыт при определении тактики лечения конкретного пациента, а скорее помогут направить ее с учетом персональных данных и предпочтений/конкретной ситуации больного. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

Рабочая группа ЕАУ по ПКР состоит из международной команды экспертов, включая урологов, онколога, методолога, морфолога и рентгенолога, обладающих опытом в области лечения почечно-клеточного рака. С 2015 г. в рабочую группу включен адвокат пациентов для представления интересов больных в рекомендациях.

Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте ЕАУ: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.

1.3. Благодарность

Рабочая группа хотела бы выразить особую благодарность за методологическую и научную поддержку, оказанную профессором д-ром О. Нес (морфолог, Пльзень (Чехия)) в написании двух разделов настоящих рекомендаций: «Гистологическая диагностика» и «Редкие опухоли почки».

1.4. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android, в которых представлены основные данные из рекомендаций по ПКР. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Опубликован ряд научных статей, а также несколько переводов всех версий рекомендаций [1, 2]. Все документы доступны на сайте ЕАУ: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.

1.5. История публикаций и резюме по изменениям

1.5.1. История публикаций

ЕАУ опубликовала первые рекомендации по ПКР в 2000 г. Настоящее печатное издание представляет собой ограниченное обновление рекомендаций 2017 г.

1.5.2. Резюме по изменениям

В рекомендациях по ПКР 2018 г. обновлены все главы из публикации 2017 г. Во всем документе добавлены ссылки на литературу.

Основные изменения в рекомендациях 2018 г.: раздел 3.3 «Редкие опухоли почек» расширен и включает подразделы:

- раздел 3.3.1 «Медуллярная карцинома почки»;
- раздел 3.3.6 «Онкоцитомы почки»;
- раздел 3.3.7 «Кистозные образования почки».

Новые данные и рекомендации включены в следующие разделы:

3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению редких опухолей почки

Рекомендации	СР
Если пациентам с неоперабельной АМЛ, не подходящей для эмболизации, требуется лечение, им показана системная терапия	Слабая
При сомнениях в характере образования почки перед лечением необходимо выполнить биопсию	Слабая
При медуллярной карциноме почки показана радикальная нефрэктомия	Слабая
Системная терапия при медуллярной карциноме почки основана на схемах химиотерапии, содержащих цисплатин, например в комбинации с гемцитабином	Слабая

5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике почечно-клеточного рака

Метод	СР
МРТ более информативна для оценки опухолевого тромба, не несет ионизирующего излучения и не требует введения контрастного вещества	Слабая
Для оценки гистологических характеристик солидных образований почки необходимо использовать толстоигольную, а не тонкоигольную аспирационную биопсию	Сильная

7.1.2.2.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению локализованного почечно-клеточного рака

Резюме по данным литературы	УД
В ретроспективных исследованиях подтверждена эффективность ЛАЭ у пациентов группы плохого прогноза	2b

7.1.3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по методикам радикальной нефрэктомии и резекции почки

Рекомендации	СР
Малоинвазивные вмешательства не показаны, если они могут отрицательно влиять на онкологические, функциональные или периперационные результаты	Сильная

7.2.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по адъювантной терапии

Рекомендации	СР
Адъювантная терапия сорафенибом или пазопанибом не показана	Сильная
После хирургического лечения сПКР плохого прогноза не показана адъювантная терапия сунитинибом	Слабая

Резюме по данным литературы	УД
По данным анализа вторичной конечной точки, отсроченная циторедуктивная нефрэктомия после терапии сунитинибом у пациентов со светлоклеточным ПКР группы промежуточного прогноза дает преимущество в выживаемости и позволяет отобрать пациентов с ПКР, резистентным к системной терапии	2b
Пациентам с ПКР группы плохого прогноза (≥ 4 факторов риска) циторедуктивная нефрэктомия не показана	2b

Рекомендации	СР
Не предлагайте пациентам с ПКР группы плохого прогноза (≥ 4 факторов риска) циторедуктивную нефрэктомию	Слабая
Ранняя циторедуктивная нефрэктомия показана пациентам с олигометастатическим ПКР при возможности полного удаления опухоли	Слабая
Пациентам со светлоклеточным ПКР группы промежуточного прогноза показана отсроченная циторедуктивная нефрэктомия после системной терапии сунитинибом	Слабая

7.4.2.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по иммунотерапии при мПКР

Резюме по данным литературы	УД
Комбинированная терапия ниволумабом и ипилимумабом у пациентов со светлоклеточным мПКР группы промежуточного и плохого прогноза, которые не получали лечения, дает преимущество в выживаемости по сравнению с сунитинибом	1b
Комбинация ниволумаба и ипилимумаба у неотобранных пациентов со светлоклеточным мПКР, которые не получали лечения, в популяции «намерение вылечить» дает преимущество в выживаемости по сравнению с сунитинибом	2b
Поскольку экспрессия PD-L1 в опухоли была эксплоративной конечной точкой, а также вследствие небольшого числа пациентов, отсутствия данных по общей выживаемости и предварительных результатов в этой подгруппе нельзя сделать окончательные выводы	2b
На фоне комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом частота токсичности 3–5-й степени составляет 15%, а летальных исходов, связанных с лечением, – 1,5%	1b

Рекомендации	СР
Пациентам с ПКР группы промежуточного и плохого прогноза, которые не получали лечения, показан ипилимумаб в комбинации с ниволумабом	Сильная
Пациентам с ПКР группы благоприятного и промежуточного прогноза, которые не получали лечения, не показана комбинация бевацизумаба и ИФН-альфа	Слабая
Экспрессия PD-L1 в опухоли не является прогностическим биомаркером	Слабая
Комбинированную терапию ниволумабом и ипилимумабом необходимо проводить в специализированных центрах, в которых многопрофильная команда специалистов обладает опытом назначения иммунной и поддерживающей терапии	Слабая
Пациентам, которые отказались от комбинированной терапии по причине токсичности, не рекомендуется повторно назначать ниволумаб или ипилимумаб без рекомендаций экспертов или многопрофильной команды	Сильная

Рис. 7.1. Обновленные рекомендации по терапии первой линии у пациентов с метастатическим сПКР

7.4.6.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по системной терапии мПКР

Резюме по данным литературы	УД
Кабозантиниб превосходит сунитиниб по влиянию на ВВП, но не общую выживаемость, у пациентов с сПКР группы промежуточного и плохого прогноза, которые не получали лечения	2a
Тивозаниб недавно одобрен к применению, но, по опубликованным данным, он уступает по эффективности другим препаратам	3
Комбинацию бевацизумаба и ИФН-альфа не сравнивали с комбинацией ниволумаба и ипилимумаба в рамках терапии первой линии, и в литературе нет данных по последующей терапии	
Темсиролимус не сравнивали с комбинацией ниволумаба и ипилимумаба в рамках терапии первой линии, и в литературе нет данных по последующей терапии	
Ингибиторы mTOR (эверолимус и темсиролимус) и анти-VEGF препараты (сунитиниб или сорафениб) имеют ограниченную эффективность при несветлоклеточном ПКР. Сунитиниб статистически незначимо превосходит эверолимус по онкологическим результатам	2a
Ленватиниб в комбинации с эверолимусом несколько превосходит монотерапию эверолимусом по ВВП	2a

Рекомендации	СР
Для лечения пациентов с метастатическим сПКР группы промежуточного и плохого прогноза, которые не получали лечения, показан кабозантиниб	Слабая
Пациентам с ПКР группы благоприятного и промежуточного прогноза в качестве первой линии терапии не рекомендуются бевацизумаб и ИФН-альфа	Слабая
Тивозаниб не показан для лечения пациентов с метастатическим сПКР, которые не получали лечения	Слабая
Пациентам с сПКР группы плохого прогноза в качестве первой линии не показан темсиролимус	Слабая
Пациентам с ПКР, резистентным к комбинации ниволумаба и ипилимумаба, в рамках второй линии терапии показана анти-VEGF терапия	Слабая
Сорафениб не показан в рамках первой или второй линии терапии мПКР	Слабая

7.5.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по местнораспространенному/метастатическому ПКР

Рекомендации	СР
При местном рецидиве и операбельности опухоли можно предложить хирургическое лечение	Слабая

2. МЕТОДЫ

2.1. Поиск данных

В клинических рекомендациях 2018 г. посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные по большинству глав, как показано в табл. 2.1.

Рабочая группа провела обширный поиск литературы, охватывающий все аспекты рекомендаций. Поиск был ограничен только исследованиями, которые имели высокий уровень доказательности (систематические обзоры с метаанализом, рандомизированные исследования и проспективные нерандомизированные сравнительные исследования) и были опубликованы на английском языке. Кроме того, поиск был ограничен с 30 июля 2016 г. до 30 июля 2017 г. Поиск проводился в базе данных Medline, EMBASE и библиотеке Кокрана. Всего была найдена 2631 публикация, которую оценивали по клинической значимости. В обновление рекомендаций включено 28 новых публикаций. Поисковая стратегия опубликована по адресу: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/?type=appendices-publications>.

В пересмотр 2018 г. отдел ЕАУ по рекомендациям внедрил модифицированную методологию GRADE во все 20 разделов рекомендаций [3, 4]. Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы с учетом ряда основных элементов:

- общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [5];
- выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
- убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
- баланс между желательными и нежелательными исходами;
- влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
- точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти основные элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [3, 4]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методологии» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте ЕАУ: <http://www.uroweb.org/guideline/>.

Несколько разделов рекомендаций обновлены на основании результатов систематических обзоров, проведенных рабочей группой совместно с отделом клинических рекомендаций ЕАУ, по темам, выбранным в качестве приоритетных. Эти обзоры были проведены по стандартной методологии Кокрана; <http://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane-systematic-reviews.html>.

Таблица 2.1. Описание обновлений и резюме по методологии рецензирования

Раздел	Краткое описание методологии рецензирования
1. Введение	Не применимо
2. Методы	Не применимо
3. Эпидемиология, этиология и патогенез	Глава обновлена путем стандартного описательного обзора, на основании структурированного анализа литературы
4. Стадирование и классификация	Глава обновлена путем стандартного описательного обзора, на основании структурированного анализа литературы
5. Диагностика	Раздел 5.2 (диагностика) – посредством систематического обзора [6]. Остальной текст главы обновлен на основании структурированного анализа литературы
6. Прогноз	Глава обновлена путем стандартного описательного обзора, на основании структурированного анализа литературы
7. Лечение (лечение ПКР)	Разделы 7.1.2 и 7.2.4 (хирургическое лечение локализованного и местнораспространенного почечно-клеточного рака) обновлены посредством систематического обзора [8]. Остальной текст главы обновлен на основании структурированного анализа литературы. Раздел «Системная терапия при метастатическом ПКР» был обновлен посредством систематического обзора
8. Наблюдение после радикальной нефрэктомии, или резекции почки, или методов аблации	Глава обновлена путем стандартного описательного обзора, на основании структурированного анализа литературы

В обновлении 2018 г. включены результаты нескольких систематических обзоров:

- Методы визуализации при подозрении на почечно-клеточный рак: систематический обзор [6];
- Какое оптимальное хирургическое лечение опухолей клинической стадии > T2, N0M0? Какой оптимальный метод выполнения операции? [7];
- Систематический обзор и метаанализ для сравнения эффективности и нежелательных явлений различных видов системного лечения несветлоклеточного почечно-клеточного рака [8].

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методологии» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>.

По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций EAU.

2.2. Рецензирование

Все публикации, сделанные по результатам систематических обзоров, прошли рецензирование.

2.3. Будущие цели

В последующих обновлениях рабочая группа по ПКР сделает акцент на исходах, описываемых пациентами.

Другой областью интереса является использование клинических показателей качества. Для данной группы больных выбрано несколько ключевых показателей:

- КТ органов грудной клетки для оценки метастазов в легкие;
- пропорция пациентов с опухолями стадии T1aN0M0, которым проводится резекция почки в качестве первичного лечения;
- пропорция пациентов, которым выполняется лечение в течение 6 недель после диагностики опухоли;
- пропорция пациентов с метастатическим ПКР, которым предлагается таргетная терапия;
- пропорция больных, которым проводится малоинвазивное или хирургическое лечение в качестве первичного вмешательства и которые умирают в течение 30 дней.

Члены рабочей группы создали базу данных для анализа современных подходов к наблюдению пациентов с ПКР в различных европейских центрах. Первичными целями этого проекта являются оценка характера рецидива и использование методов визуализации.

В обновлении рекомендаций 2019 г. будут включены результаты продолжающихся и новых систематических обзоров.

В настоящее время проводятся следующие систематические обзоры:

- Аблативные методики или резекция почки при опухолях стадии T1–T2;
- Какие оптимальные варианты лечения опухолей стадии T2 и выше;
- Систематический обзор и метаанализ системной терапии опухолей почки (обзор базы данных Кохрана);
- Какие показания и оптимальный вариант лечения ангиомиолипомы;
- Адьювантная таргетная терапия у пациентов с почечно-клеточным раком и высоким риском рецидива.

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

3.1. Эпидемиология

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 2–3% всех эпителиальных опухолей [9] с самым высоким уровнем заболеваемости в западных странах. В целом последние 20 лет и до недавнего времени отмечается ежегодный прирост заболеваемости на уровне около 2% как в Европе, так и в мире. В странах Западной Европы показатели остаются стабильными в течение последних 10 лет [10]. В 2012 г. в Европейском Союзе зарегистрировано 84 400 новых случаев ПКР и 34 700 смертей, связанных с ПКР [11]. Общий уровень смертности от ПКР в Европе рос вплоть до начала 90-х гг. XX в., после чего он стабилизировался или стал снижаться [12]. В странах Скандинавии снижение смертности наблюдается с 80-х гг. прошлого века, а во Франции, Германии, Австрии, Нидерландах и Италии – с начала 90-х. Однако в некоторых странах Европы (Хорватия, Эстония, Греция, Ирландия, Словакия) уровень смертности по-прежнему проявляет тенденцию к росту [12]. В США также наблюдается увеличение показателей [13].

Частота заболеваемости среди мужчин в 1,5 раза выше, чем среди женского населения. Пик заболеваемости приходится на возрастной промежуток 60–70 лет. Этиологические факторы включают такие составляющие образа жизни, как курение, ожирение [14], артериальная гипертензия.

Наличие рака почки в анамнезе у родственников первой степени также повышает риск ПКР [18]. Вероятно, что многие другие факторы могут быть связаны с более высоким или низким риском ПКР, включая диетические факторы или производственные вредности, ацетаминофен и нестероидные противовоспалительные препараты (кроме аспирина) [16], овощи семейства крестоцветных [17], мочекаменную болезнь [18] и вирусный гепатит [19–23]. Следует отметить, что в литературе опубликованы противоречивые данные [24–26]. Умеренное потребление алкоголя имеет защитный эффект, причины которого неизвестны [27, 28]. Наиболее эффективными мерами профилактики являются отказ от курения и профилактика ожирения [29, 30].

Вследствие широкого распространения инструментальных методов диагностики, включая ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерную томографию (КТ), увеличилось количество случайно выявляемых опухолей. Данные образования чаще имеют меньшие размеры и более низкую стадию [31–34].

3.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии, этиологии и патогенезу

Резюме по данным литературы	УД
Описан ряд подтвержденных факторов риска, включая курение, ожирение и артериальную гипертензию. Они считаются однозначными факторами риска развития ПКР	2а

Рекомендации	СР
Наиболее важными мерами первичной профилактики ПКР являются отказ от курения и снижение веса	Сильная

3.2. Гистологическая диагностика

Рак почки включает широкий спектр гистологических вариантов, описанных в классификации ВОЗ 2016 г. [35, 36]. Три основных типа ПКР включают светлоклеточный (сПКР), папиллярный (пПКР I и II типов) и хромофобный рак (хПКР). Классификация ПКР подтверждена цитогенетическим и генетическим анализом [35, 36] (УД: 2b). В разделе 3.3 обсуждается карцинома собирательных протоков и других редкие варианты опухолей почки.

Гистологический диагноз включает, кроме типа ПКР, оценку степени ядерной атипии по Фурману, саркоматоидных характеристик, сосудистой инвазии, некроза и инвазии собирательной системы и периренального жира, стадию pT и даже pN. Четырехуровневая система WHO/ISUP заменила систему Фурмана [35, 36].

3.2.1. Светлоклеточный вариант ПКР (сПКР)

Как правило, сПКР имеет хорошо очерченные границы, капсула обычно отсутствует. На срезе опухоль имеет золотисто-желтый цвет, часто с кровоизлияниями и некрозом. При геномном исследовании часто обнаруживаются потеря хромосомы 3p и мутация гена Гиппеля–Линдау (VHL) в хромосоме 3p25, включая дополнительные опухоль-супрессорные гены, например SETD2, VAP1 и PBRM1; все изменения выявляются в области гена VHL в регионе, который часто подвергается делеции при сПКР [37]. Прогноз для пациентов с сПКР хуже, чем для пациентов с пПКР и хПКР [33, 34], даже после стратификации по степени и стадии [40]. Показатели пятилетней выживаемости составляют 91%, 74%, 67% и 32% для I, II, III и IV стадий по TNM соответственно (пациенты, получавшие лечение в 1987–1998 гг.) [41]. Подробности описаны в разделе 6.3 «Гистологические факторы».

3.2.2. Папиллярный вариант ПКР (пПКР)

Папиллярный ПКР (пПКР) занимает 2-е место среди морфотипов ПКР. пПКР разделяют на два типа [36], которые имеют клинические и биологические различия. Первый тип связан с активирующими наследственными мутациями MET, а второй тип – с активацией сигнального пути NRF2-ARE и включает не менее трех подтипов [42]. Макроскопический пПКР хорошо очерчен, имеет псевдокапсулу, опухоль желтого или коричневого цвета, мягкой структуры. По сравнению со светлоклеточным вариантом пПКР намного чаще выявляют в локализованной стадии (pT1-2N0M0), и он имеет более высокую пятилетнюю канцероспецифическую выживаемость [43]. пПКР первого типа встречается чаще и, как правило, имеет более благоприятный прогноз, чем пПКР второго типа [36, 44]. Экзофитный сферический рост, псевдонекротические изменения и псевдокапсула являются ха-

рактными признаками пПКР первого типа. Опухоль становится хрупкой. На КТ после введения контраста определяются очаги сниженной плотности в центральных областях опухоли, окруженные жизнеспособной опухолевой тканью, представленной на КТ серпигинозной, накапливающей контраст границей [45].

3.2.3. Хромофобный вариант ПКР (хПКР)

Хромофобный почечно-клеточный рак (хПКР) представляет собой бледно-бежевое, относительно гомогенное, плотное, хорошо ограниченное образование без капсулы. Хромофобный ПКР не классифицируют по системе Фурмана из-за свойственной ему ядерной атипии. Предложена альтернативная система градирования, которая еще не валидирована [35, 36]. Типичные генетические изменения включают отсутствие хромосом Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17 и 21 [35, 36]. Прогноз при этой опухоли относительно хороший, с высокими показателями пятилетней безрецидивной выживаемости и канцероспецифической выживаемости и 10-летней канцероспецифической выживаемости [46]. В новой системе градирования ВОЗ/ISUP (Международное общество урологической патологии) объединены гибридная онкоцитома (хромофобный рак) и хПКР.

3.3. Редкие опухоли почек

Более редкие виды составляют 10–15% опухолей почек. К ним относятся разнообразные редкие, спорадические и семейные виды рака, некоторые из них недавно описаны, и группа неклассифицированных карцином. Краткое описание этих опухолей представлено в табл. 3.1, а ниже представлен ряд клинически важных и крайне редко встречающихся образований.

3.3.1. Медуллярная карцинома почки

Медуллярная карцинома почки представляет собой очень редкую опухоль, составляющую < 0,5% всех ПКР [47], и преимущественно диагностируется у взрослых пациентов молодого возраста (медиана 28 лет) с серповидно-клеточными гемоглобинопатиями (включая серповидно-клеточный признак).

Медуллярная карцинома почки является одним из наиболее агрессивных вариантов ПКР [48, 49], и у большинства пациентов (~67%) при первичной диагностике выявляются метастазы [48, 50]. Даже у больных, которым устанавливается диагноз локализованного ПКР, вскоре после лечения могут появляться макрометастазы; часто в течение нескольких недель.

3.3.1.1. Лечение медуллярной карциномы почки

Несмотря на лечение, медиана общей выживаемости в большинстве исследований составляет 13 месяцев [48]. Вследствие инфильтративного роста и эпицентров радикальная нефрэктомия выглядит более предпочтительной, чем резекция почки, даже при локализованной опухоли на ранней стадии. Согласно ретроспективным данным, циторедуктивная нефрэктомия в комбинации с системной химиотерапией увеличивает общую выживаемость (16,4 месяца и 7,0 месяца) по сравнению с только химиотерапией [48]. К настоящему времени неизвестна роль метастазэктомии.

Паллиативная лучевая терапия позволяет достичь регрессии в таргетных зонах, но она не влияет на прогрессирование за пределами поля облучения [51, 52]. Медуллярная карцинома почки устойчива к монотерапии таргетными антиангиогенными препаратами, включая сорафениб, сунитиниб и бевацизумаб, и ингибиторами мишени рапамицина млекопитающих (mTOR), такими как темсиролимус и эверолимус [48, 53]. Краеугольным камнем системного лечения является цитотоксическая терапия, на фоне которой примерно у 29% пациентов наблюдается частичный или полный ответ [53]. В литературе не опубликовано результатов проспективного сравнения различных режимов химиотерапии, но в большинстве исследований использовали различные комбинации препаратов платины, таксанов, гемцитабина и/или антрациклинов [48, 49]. Кроме того, эффективна высокодозная интенсивная комбинация метотрексата, винбластина, доксорубицина и цисплатина (MVAC) [54], хотя в ретроспективном исследовании не показано преимущества перед комбинацией цисплатина, паклитаксела и гемцитабина [49]. В ряде публикаций описана эффективность монотерапии ингибиторами иммунных контрольных точек PD-1, хотя к настоящему времени недостаточно данных для определения показателей ответа [51, 52]. Если это возможно, необходимо включать пациентов в клинические исследования новых подходов к лечению, особенно при неэффективности цитотоксической терапии первой линии.

3.3.2. Карцинома, ассоциированная с терминальной стадией заболевания почек; ПКР, связанный с приобретенными кистами

Дегенеративные кистозные изменения (приобретенные кисты почек) и более высокая частота ПКР являются типичными чертами терминальной стадии заболеваний почек (ТСЗП). Частота выявления ПКР у пациентов с ТСЗП составляет 4%. Риск развития ПКР в течение жизни для них по крайней мере в 10 раз выше, чем в популяции в целом. По сравнению со спорадическим ПКР формы, связанные с ТСЗП и приобретенными кистами, отличаются мультицентричностью и двусторонним характером, обнаруживаются у более молодых пациентов (обычно мужского пола) и ведут себя менее агрессивно [55, 56]. Относительно неопасный исход опухолей при ТСЗП связан со способом постановки диагноза, и в настоящее время еще не установлены специфические молекулярные пути [56]. Хотя гистологический спектр опухолей в случае приобретенных кист почки аналогичен тому, который наблюдается при спорадическом ПКР, в большинстве случаев преобладает папиллярная форма. Остальные опухоли в основном представляют собой сПКР [55–57]. Специфический подтип ПКР, возникающий только на терминальной стадии заболевания почек, в частности при приобретенных кистах, описывается как ПКР, связанный с приобретенными кистами почки [58]. Он имеет неагрессивное течение вследствие раннего выявления у пациентов с ТСЗП при периодическом наблюдении [36].

3.3.3. Папиллярная аденома

Эти опухоли имеют папиллярное или тубулярное строение с низкой степенью дифференцировки, диаметром 15 мм и менее [59], согласно классификации ВОЗ 2016 г. [36].

3.3.4. Врожденные опухоли почек

От 5 до 8% ПКР носят наследственный характер; к настоящему времени описано 10 наследственных синдромов, связанных со специфическими мутациями, гистологическим типом и сопутствующими заболеваниями. Наследственный ПКР часто можно заподозрить по семейному анамнезу, возрасту при диагностике и наличию других образований, характерных для соответствующего синдрома. Медиана возраста при диагностике наследственного ПКР составляет 37 лет; 70% опухолей выявляются в самом нижнем дециле (≤ 46 лет) всех ПКР [60]. Врожденные опухоли почек могут встречаться при следующих состояниях и заболеваниях: при синдроме Гиппеля–Линдау, наследственном пПКР, синдроме Берта–Хогга–Дюбе (см. «Гибридная онкоцитомат-хПКР»), наследственном лейомиоматозе и почечно-клеточном раке (ВЛПКР), туберозном склерозе, врожденной мутации сукцинатдегидрогеназы (СДГ), синдроме неполипозного колоректального рака, синдроме гиперпаратиреоза и опухолей верхней челюсти, синдроме РТЕН-гамартомы, конституциональной транслокации 3-й хромосомы и семейном несиндромном сПКР. В этот список можно включить медуллярную карциному почек, поскольку она связана с наследственными гемоглобинопатиями [58, 59, 61, 62].

Пациентам с ПКР, связанным с наследственными синдромами, может потребоваться повторное хирургическое лечение [63, 64]. В таких случаях рекомендуются своевременные органосохраняющие операции, за исключением ПКР с врожденным лейомиоматозом и синдрома СДГ, при которых наблюдение проводится до того момента, пока самая крупная опухоль не достигнет размера 3 см, чтобы уменьшить количество операций [65]. Активное наблюдение при VHL, BDH и HPRCC должно быть индивидуализированным и зависит от динамики роста, размера и локализации опухолей, а не от стандартных фиксированных интервалов. Регулярный скрининг почечных и внепочечных образований проводится согласно международным рекомендациям по этим синдромам. При необходимости следует оказывать скоординированную многопрофильную помощь [66].

Хотя ПКР, связанный с транслокацией/слиянием гена TFE3 и TFEV, не несет наследственный характер, он составляет 15% всех опухолей у пациентов моложе 45 лет и 20–45% опухолей у детей и взрослых молодого возраста [67].

3.3.5. Ангиомиолипома

Ангиомиолипома (АМЛ) – доброкачественная мезенхимальная опухоль, которая может возникать спорадически, причем у женщин она встречается в 4 раза чаще [68]. Также они наблюдаются при туберозном склерозе (ТС). Они составляют около 1% опухолей, удаляемых хирургическим путем. Диагностика часто возможна на УЗИ, КТ или МРТ благодаря наличию жировой ткани. Биопсия редко бывает информативной. До операции трудно дифференцировать АМЛ и опухоли из гладкомышечных клеток, а также эпителиальные опухоли. При ТС АМЛ может оп-

ределяться в лимфатических узлах, но это не метастатический рак, а заболевание с мультицентричным происхождением. АМЛ в силу ангиотропного роста может прорасти почечную вену и даже нижнюю полую вену. АМЛ с вовлечением лимфоузлов и опухолевым тромбом имеет доброкачественный характер. Потенциально злокачественным вариантом является только эпителиоидная АМЛ [59, 69]. АМЛ имеет медленный и постоянный рост и обычно связана с минимальными осложнениями [70]. Основным осложнением АМЛ является забрюшинное кровотечение или кровотечение в чашечно-лоханочную систему почек, которое связано со спонтанным разрывом опухоли и может представлять угрозу для жизни [71]. Тенденция к кровоточивости связана с ангиогенным компонентом опухоли, который включает неравномерно растущие и аневризматические кровеносные сосуды [71]. Основными факторами риска развития кровотечений являются размер опухоли, степень выраженности ангиогенного компонента и наличие ТС [71, 72]. При невозможности подтвердить доброкачественный характер образований с помощью методов визуализации показано хирургическое лечение в соответствии с настоящими рекомендациями для ПКР.

3.3.5.1. Лечение ангиомиолипомы

В большинстве случаев при АМЛ можно проводить динамическое наблюдение [68, 70, 73] (УД: 3). При стойком болевом синдроме, остром или повторном кровотечении показано хирургическое лечение АМЛ. Кроме того, профилактическая резекция образований размером ≥ 4 –5 см позволяет предотвратить спонтанный разрыв и тяжелое кровотечение. Риск кровотечения вследствие разрыва повышается с увеличением размера АМЛ. Органосохраняющие вмешательства являются методом выбора. Трансартериальная селективная катетерная эмболизация применяется при крупных опухолях (≥ 4 –5 см) у пациентов с противопоказаниями для хирургического вмешательства или в случае острого кровотечения. При очень больших по размеру АМЛ можно выполнить предварительную эмболизацию для сморщивания опухоли перед органосохраняющей операцией с целью сохранения функционирующей паренхимы почки. Селективная эмболизация является эффективной для деваскуляризации АМЛ, но только для уменьшения объема [74]; в долгосрочной перспективе ее роль ограничена [75, 76]. Кроме того, для лечения АМЛ можно использовать радиочастотную абляцию [70, 71, 77]. По данным рандомизированных исследований, у пациентов с туберозным склерозом для снижения объема АМЛ, часто выявляемых в обеих почках, эффективен ингибитор mTOR эверолимус [78, 79].

3.3.6. Онкоцитома почки

Онкоцитома представляет собой доброкачественную опухоль, которая составляет 3–7% от всех солидных образований почки, с увеличением частоты до 18% при размере опухоли до 4 см [35, 36, 80]. Диагностическая точность методов визуализации (КТ, МРТ) в диагностике онкоцитомы ограничена, и патоморфологическое исследование остается единственным достоверным методом [35, 36, 80]. Стандартное лечение онкоцитомы не отличается от других опухолей почки – резекция почки или радикальная нефрэктомия с последующей гистологической верификацией. Вследствие невозможности современных методов визуализации дифференцировать доброкачественные и злокачественные опухоли почки возобновляется интерес к биопсии образований перед хирургическим лечением. Поскольку онкоцитома является доброкачественной опухолью, пациентов можно активно наблюдать. В этой связи необходимо учитывать точность биопсии и лечение распространенных/прогрессирующих онкоцитом. Диагноз онкоцитомы почки, установленный при биопсии, подтверждается на патоморфологическом исследовании только в 64,6% случаев. У остальных пациентов диагностируется преимущественно хромофобный ПКР (18,7%, включая 6,3% случаев гибридной онкоцитомы/хромофобной опухоли, которая в настоящее время относится к хромофобному ПКР) [35], другие ПКР (12,5%) и другие доброкачественные образования (4,2%) [81]. В большинстве случаев онкоцитома медленно растет, с увеличением размера < 14 мм в год [82–84]. По предварительным результатам, у тщательно отобранных пациентов активное наблюдение выглядит безопасным.

Таблица 3.1. Краткое описание редких опухолей почек и рекомендации по лечению (степень рекомендаций C) [35, 36]

Тип опухоли	Клинически значимые особенности	Злокачественный потенциал опухоли	Лечение локализованной/ метастатической формы
Саркоматоидные варианты ПКР	Признаки трансформации высокой степени злокачественности без наличия отличительных гистологических признаков	Высокий	Хирургическое лечение/сунитиниб, вариант – гемцитабин + доксорубицин [85]
Мультилокулярная кистозная опухоль низкого злокачественного потенциала	Предыдущее название – мультилокулярный кистозный ПКР	Доброкачественный характер	Хирургическое лечение, органосохраняющие операции
Карцинома собирательных трубочек Беллини	Редкий вариант, часто выявляется в распространенной стадии (N+ в 44% случаев и M1 в 33%). Отношение вероятности канцероспецифической выживаемости по сравнению с сПКР 4,49 [39]	Высокий, очень агрессивный рак. Медиана выживаемости 30 месяцев [86]	Хирургическое лечение/низкая эффективность таргетной терапии [87]
Медуллярная карцинома почки	Очень редкая опухоль. Встречается преимущественно у молодых мужчин афроамериканской расы, носителей гена серповидно-клеточной анемии	Высокий, очень агрессивный рак, медиана выживаемости 5 месяцев [86]	Хирургическое лечение/ различные режимы химиотерапии, чувствительна к лучевой терапии
Транслокационный ПКР Xp11.2	Редко встречается, в основном в возрасте до 40 лет, чаще у женщин.	Высокий	Хирургическое лечение/анти-VEGF терапия
Транслокационный ПКР t(6:11)	Вместе с транслокационным ПКР 6p21 составляют транслокацию MiT [88]	Низкий/ промежуточный	Хирургическое лечение, органосохраняющие операции/анти-VEGF терапия
Муцинозная тубулярная и веретенноклеточная карцинома	Опухоль связана с петлей Генле	Средний	Хирургия, органосохраняющие операции
Связанный с приобретенными кистами ПКР		Низкий	Хирургическое лечение
Светлоклеточный папиллярный рак	Также описывается как ангиомиоматозная опухоль почки	Низкий	Хирургическое лечение, органосохраняющие операции
Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак	Редкая опухоль, новая категория в классификации ВОЗ 2016 г., связан с наследственной мутацией в гене фурамаггидратазы [36]	Высокий	Хирургическое лечение. Отсутствуют данные по лечению метастатического рака

Тубулокистозный ПКР	Преимущественно у мужчин, при диагностике может определяться как киста III или IV класса по Bosniak	Низкий (в 90% случаев медленный рост)	Хирургическое лечение, органосохраняющие операции
ПКР, ассоциированный с недостаточностью сукцинатдегидрогеназы	Редко встречается	Низкий	Хирургическое лечение
Метанефральные опухоли	Разделяются на метанефральную аденому, аденофиброму и метанефральные стромальные опухоли	Доброкачественный характер	Хирургическое лечение, органосохраняющие операции
Кистозная нефрома/ смешанная эпителиально-стромальная опухоль	Также используется термин «эпителиальная» и «стромальная опухоль почки» (REST). При диагностике – киста III или IV класса по Bosniak	Низкий/ доброкачественный характер	Хирургическое лечение, органосохраняющие операции
Онкоцитома	3–7% всех опухолей почки. Характеристики при визуализации не позволяют дифференцировать онкоцитому и ПКР. Стандартом остается гистологический диагноз [89, 90]	Доброкачественный характер	Наблюдение (при наличии гистологического подтверждения)/ [83, 84, 91]/ органосохраняющие операции
Кисты почек	Простые кисты встречаются часто, но при появлении перегородок, кальцификатов и солидного компонента требуют наблюдения и/или лечения	Злокачественный или доброкачественный	Рекомендации по лечению или наблюдению основаны на классификации Bosniak

3.3.7. Кистозные образования почки

Кистозные образования почки описывают по классификации Bosniak (см. раздел 5.2.5). Кисты класса I–II имеют доброкачественный характер и не требуют наблюдения [92]. Напротив, кисты IV класса в большинстве случаев являются злокачественными опухолями с псевдокистозными изменениями. Проблемой для врачей остаются кисты классов II_F и III. Дифференциация доброкачественных и злокачественных образований основана на методах визуализации, преимущественно КТ, с возрастающей ролью УЗИ с контрастным усилением. КТ имеет низкую чувствительность (36%) и специфичность (76%; κ [коэффициент каппа] = 0,11) по сравнению с 71% и 91% для МРТ (κ = 0,64) и 100% и 97% для УЗИ с контрастным усилением соответственно (κ = 0,95) [93]. В хирургических и рентгенологических исследованиях частота злокачественных опухолей составляет 0,51 (0,44–0,58) при кистах III класса и 0,89 (0,83–0,92) при кистах IV класса. По данным систематического обзора, при наблюдении малигнизируются менее 1% стабильных кист класса II_F.

Около 12% кист класса II_F в последующем переходят в класс III/IV, и в 85% случаев выявляется злокачественная опухоль, что сопоставимо с показателями для кист IV класса [92].

Наиболее частым гистологическим типом для кист III класса является сПКР с псевдокистозными изменениями и низким злокачественным потенциалом [94, 95]; кроме того, встречаются мультикистозные опухоли почки низкого злокачественного потенциала ([MCRNLMF]) (мультикистозный ПКР по предыдущей классификации (см. раздел 3.2 и табл. 3.1), папиллярный ПКР 1 типа (очень низкий злокачественный потенциал), доброкачественные мультилокулярные кисты, доброкачественная группа эпителиальных и стромальных опухолей почки (REST) и другие редкие образования. Хирургическое лечение кист III класса в 49% случаев является избыточным, поскольку

эти образования обладают низким злокачественным потенциалом. Учитывая в целом прекрасные результаты лечения, альтернативным вариантом хирургическому вмешательству может быть наблюдение [92].

3.3.7.1. Заключение

Описано множество вариантов опухолей почек, из которых около 15% имеют доброкачественный характер. При любых новообразованиях в почке необходимо оценивать их злокачественный потенциал.

3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению редких опухолей почки

Рекомендации	СР
Кисты III типа и выше по классификации Bosniak следует расценивать как ПКР и проводить соответствующее лечение	Сильная
Селективная артериальная эмболизация или органосохраняющее лечение при ангиомиолипоме показаны в следующих случаях: <ul style="list-style-type: none"> • крупные опухоли (рекомендуемый порог для вмешательства отсутствует, предлагаемый ранее размер > 4 см оспаривается); • женщины детородного возраста; • пациенты, у которых ограничен последующий контроль или доступ экстренной помощи 	Слабая
Если пациентам с неоперабельной АМЛ, не подходящей для эмболизации, требуется лечение, им показана системная терапия	Слабая
При сомнениях в характере образования почки перед лечением необходимо выполнить биопсию	Слабая
При подтвержденной на биопсии онкоцитоме показано динамическое наблюдение	Слабая
При медуллярной карциноме почки показана радикальная нефрэктомия	Слабая
Системная терапия при медуллярной карциноме почки основана на схемах химиотерапии, содержащих цисплатин, например в комбинации с гемцитабином	Слабая

4. СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

4.1. Стадирование

Для клинической и научной работы рекомендуется классификация TNM [96], но она требует постоянного улучшения [97]. Последняя версия классификации опубликована в 2017 г. В 2012 г. опубликовано дополнение, и его прогностическая ценность подтверждена в одно- и многоцентровых исследованиях [98, 99]. В систему TNM включен размер опухоли, прорастание в вену, инвазия капсулы, поражение надпочечника и лимфоузлов, а также наличие отдаленных метастазов (табл. 4.1). Тем не менее остается некоторая неопределенность:

- подразделение опухолей T1 с использованием порогового размера 4 см может быть неоптимальной для органосохраняющего лечения локализованного рака;
- значение стратификации опухолей T2 по размерам поставлено под сомнение [100];
- начиная с версии классификации TNM от 2002 г. опухоли с инвазией в жировую ткань почечного синуса относились к стадии pT3a.
- при прорастании опухоли в почечный синус прогноз хуже, чем при инвазии в паранефральную жировую клетчатку, однако такие опухоли включены в одну группу pT3a (УД: 3) [101–103];
- некоторые подгруппы классификации могут перекрываться (pT2b, pT3a, pT3c и pT4) [99];
- для определения категории M у больных ПКР необходимо выполнять тщательное дооперационное инструментальное обследование (КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости) [104, 105] (УД: 4).

Таблица 4.1. Классификация TNM рака почки 2017 г. и дополнение 2012 г. [106]

T – первичная опухоль

Tx – нельзя оценить первичную опухоль

T0 – первичная опухоль не определяется

T1 – опухоль < 7 см в наибольшем измерении

T1a – опухоль ≤ 4 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой

T1b – опухоль > 4, но ≤ 7 см в наибольшем измерении

T2 – опухоль > 7 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой

T2a – опухоль > 7, но ≤ 10 см в наибольшем измерении

T2b – опухоль > 10 см, ограниченная почкой

T3 – опухоль распространяется в крупные вены или паранефральную клетчатку, но не прорастает надпочечник и не выходит за пределы фасции Герота

T3a – опухоль макроскопически распространяется на почечную вену или ее сегментарные (содержащие гладкомышечную ткань) ветви или прорастает паранефральную клетчатку или клетчатку почечного синуса, но не выходит за пределы фасции Герота

T3b – опухоль макроскопически распространяется на НПВ до уровня ниже диафрагмы

T3c – опухоль макроскопически распространяется на НПВ выше уровня диафрагмы или прорастает стенку НПВ

T4 – инвазия опухоли за пределы фасции Герота (в том числе смежное распространение на ипсилатеральный надпочечник)

N – регионарные лимфатические узлы

Nx – нельзя оценить регионарные лимфатические узлы

N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах

N1 – метастаз(ы) в регионарном(ых) лимфатическом(их) узле(ах)

M – отдаленные метастазы

M0 – нет отдаленных метастазов

M1 – имеются отдаленные метастазы

Группировка по стадиям

I стадия	T1	N0	M0
II стадия	T2	N0	M0
III стадия	T3	N0	M0
IV стадия	T1, T2, T3	N1	M0
	T4	Любая N	M0
	Любая T	Любая N	M1

Задать вопрос справочной службе по классификации TNM можно по адресу: <http://www.uicc.org/tnm>.

4.2. Анатомическая классификация

К настоящему времени для стандартизации описания опухолей почки предложены объективные анатомические системы классификации, такие как система классификации PADUA (Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical – Дооперационные аспекты и измерения, используемые для анатомической оценки), нефрометрическая шкала R.E.N.A.L, C-индекс, шкалы Arterial Based Complexity (ABC) и Zonal NePhRO [107–109]. Эти системы включают оценку размера опухоли, экзофитных/эндофитных свойств, близость к собирательной системе и почечному синусу, расположение по передней/задней поверхности, в нижнем/верхнем полюсе.

Использование анатомической классификации для опухолей почки позволяет объективно предсказывать потенциальные осложнения органосохраняющего лечения и методик абляции опухоли. Эти инструменты дают информацию для планирования лечения, консультирования пациента и сравнения результатов резекции почки и абляции опухоли. Однако при выборе оптимального лечения для каждого отдельного пациента анатомические шкалы нужно всегда рассматривать в сочетании с характеристиками пациентов и с точки зрения опыта хирурга.

5. ДИАГНОСТИКА

5.1. Симптомы

Многие образования почки остаются бессимптомными вплоть до поздних стадий заболевания. В настоящее время более 50% всех случаев ПКР выявляются случайно при неинвазивной инструментальной диагностике, выполняемой по поводу различных неспецифических симптомов или других заболеваний органов брюшной полости [99, 110] (УД: 3). Классическая триада (боль в боку, макрогематурия и пальпируемое образование в брюшной полости) в настоящее время встречается редко (6–10%) и связано с агрессивной гистологией и поздней стадией заболевания [111, 112] (УД: 3).

Примерно у 30% пациентов с клиническими симптомами выявляются паранеопластические синдромы (УД: 4) [113]. У части больных определяются симптомы, вызванные метастазами, включая боль в костях или постоянный кашель [114] (УД: 2b).

5.1.1. Физикальное обследование

Роль физикального обследования в диагностике ПКР ограничена. Наличие следующих симптомов является показанием к проведению инструментальной диагностики:

- пальпируемое образование в брюшной полости;
- пальпируемые шейные лимфатические узлы;
- не исчезающее варикоцеле, двусторонний отек нижних конечностей, что может говорить о вовлечении венозной системы.

5.1.2. Лабораторная диагностика

К самым часто определяемым лабораторным показателям относят уровень креатинина, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), общий анализ крови, скорость оседания эритроцитов, уровень печеночных ферментов, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), кальция в сыворотке (скорректированный) [115], коагулограмму и общий анализ мочи (УД: 4). В случае центрально расположенного образования, которое прилежит или прорастает собирательную систему почки, проводится цитологическое исследование мочи и, возможно, эндоскопическое исследование, чтобы исключить переходно-клеточный рак (УД: 4).

Реносцинтиграфия показана в следующих ситуациях для оценки отдельной функции почек [116, 117] (УД: 2b):

- при снижении функции почек, на что указывает повышение уровня креатинина или значительное снижение СКФ;
- в случае, когда функция почки имеет клинически важное значение риска – опухоль единственной почки, множественные или двусторонние опухоли.

Сцинтиграфия почек представляет собой дополнительный метод диагностики у пациентов с риском ухудшения функции почек в связи с сопутствующими заболеваниями.

5.2. Инструментальные методы исследования

Большинство опухолей почки выявляются при проведении УЗИ или КТ по другим медицинским показаниям (УД: 3) [110]. По результатам инструментальной диагностики образования почки классифицируют как солидные и кистозные.

5.2.1. Наличие контрастного усиления

Для солидных образований почки важнейшим дифференциальным критерием злокачественности является наличие контрастного усиления [118] (УД: 3). Как правило, для выявления и описания образований почки используют УЗИ, КТ или МРТ. В большинстве случаев опухоли можно точно диагностировать при помощи одних только методов визуализации. В ряде случаев полезно использовать УЗИ с контрастированием [119–121] (УД: 3).

5.2.2. Визуализация с помощью КТ или МРТ

КТ или МРТ используют для определения характера образований почки. Снимки необходимо делать как до, так и после введения контрастного вещества, чтобы обнаружить накопление контраста. При КТ контрастное усиление новообразования определяется путем сравнения показателей по шкале Хаунсфилда (в единицах шкалы HU) до и после введения контраста. Изменение контрастности на 15 единиц или более свидетельствует о наличии контрастного усиления [122] (УД: 3). КТ или МРТ в большинстве случаев позволяют поставить точный диагноз ПКР, но не дают возможности дифференцировать онкоцитому и АМЛ, не содержащую жира, от злокачественной опухоли [89, 123–125] (УД: 3). КТ органов брюшной полости позволяет получить информацию [126]:

- о строении и функции контралатеральной почки [127] (УД: 3);
- распространении первичной опухоли;
- вовлечении венозной системы;
- увеличении местно-регионарных лимфатических узлов;
- состоянии надпочечников и других солидных органов (УД: 3).

Двухфазная КТ органов брюшной полости с введением контрастного вещества в отдельных случаях позволяет получить информацию о кровоснабжении почек [128, 129].

При неопределенных результатах КТ УЗИ с контрастным усилением является хорошей альтернативой для описания характеристик опухолей почки [6] (УД: 1b).

МРТ позволяет получить дополнительную информацию относительно поражения венозной системы, если на КТ не получено убедительных данных о распространении опухолевого тромба в нижнюю полую вену [130–133] (УД: 3).

МРТ показана пациентам с аллергией на контрастное вещество и беременным без нарушения функции почек [131, 134] (УД: 3). В настоящее время проводится изучение современных режимов МРТ, включая диффузно-взвешенный и перфузионно-взвешенный, для оценки опухолей почки [135].

МРТ является одним из методов диагностики сложных кист почки (класс II–III по Bosniak). Точность КТ в таких случаях ограничена – чувствительность составляет 36%, а специфичность – 76% ($\kappa = 0,11$) по сравнению с 71% и 91% для МРТ соответственно ($\kappa = 0,64$). По данным этого же исследования, УЗИ с контрастным усилением имеет высокую чувствительность (100%) и специфичность (97%), с отрицательной прогностической ценностью 100% ($\kappa = 0,95$) [93].

Кроме того, МРТ можно предлагать пациентам с наследственным ПКР, которые беспокоятся по поводу лучевой нагрузки во время КТ.

5.2.3. Другие виды исследований

Артериография почечной графии и каваграфия имеют ограниченное значение при обследовании отдельных пациентов с ПКР (УД: 3). При наличии признаков снижения функции почек рекомендуется выполнить изотопную ренографию для полной оценки почечной функции с целью оптимизации планируемого лечения [116, 117] (УД: 2a).

Выполнение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) не рекомендуется [6, 136] (УД: 1b).

5.2.4. Рентгенологическое обследование для выявления метастатического ПКР

КТ органов грудной клетки является точным методом выявления метастазов в легких [104, 105, 137–139] (УД: 3). На сегодняшний день считается, что большинство метастазов в кости имеет клинические проявления на момент постановки диагноза, поэтому рутинное выполнение остеосцинтиграфии, как правило, не показано [137, 140, 141] (УД: 3). Тем не менее при наличии специфических лабораторных или клинических признаков и симптомов рекомендуется выполнить остеосцинтиграфию, КТ головы или МРТ головного мозга [140, 142, 143] (УД: 3).

5.2.5. Классификация кист почки по Bosniak

По классификации Bosniak кисты почки разделяются на пять категорий на основании их характеристик на КТ с целью прогнозирования риска малигнизации [144, 145] (УД: 3). В системе Bosniak также приводится рекомендуемое лечение для каждой из категорий (табл. 5.1).

Таблица 5.1. Классификация кист почки по Bosniak [144]

Категория по Bosniak	Характерные черты	Тактика ведения
I	Простая доброкачественная тонкостенная киста без перегородок, кальцификатов или солидных включений. Ее плотность равна плотности воды, она не накапливает контраст	Доброкачественный характер
II	Доброкачественная киста, может содержать несколько тонкостенных перегородок. В стенках или перегородках возможно наличие мелких кальцификатов. Образования с однородным высоким значением коэффициента поглощения размером менее 3 см с четкими границами, не накапливающие контраст	Доброкачественный характер

II	Эти кисты могут содержать большее количество тонкостенных перегородок. Иногда отмечается незначительное накопление контраста в перегородках или стенках. Возможно незначительное утолщение перегородок или стенки. Киста может содержать кальцификаты, которые могут иметь узловой характер и плотную структуру, но не накапливают контраст. Отсутствует мягкотканый компонент, накапливающий контраст. В эту категорию также включены полностью интрапаренхиматозные образования почки, не накапливающие контраст, с высоким значением коэффициента поглощения, размером 3 см и более. Эти образования, как правило, имеют четкие границы	Динамическое наблюдение. Часть образований имеет злокачественный характер
III	Эти новообразования представляют собой неопределенные кистозные образования с неровными утолщенными стенками или перегородками, которые накапливают контраст	Хирургическое вмешательство или активное наблюдение (см. главу 7). Более 50% образований имеют злокачественный характер
IV	Эти новообразования имеют явный злокачественный характер с мягкотканым компонентом, накапливающим контраст	Хирургическое вмешательство. Преимущественно злокачественные опухоли

5.3. Биопсия опухоли почки

Чрескожная биопсия опухолей почек позволяет установить гистологический диагноз в случае неубедительных рентгенологических характеристик, и ее следует проводить для отбора пациентов с небольшими образованиями для динамического наблюдения; для получения гистологического диагноза перед проведением аблации; для выбора оптимальной формы медикаментозного и хирургического лечения при метастатическом процессе [146–151] (УД: 3).

Биопсия почки не показана пациентам с сопутствующими заболеваниями и ослабленным больным, которым можно проводить только консервативное лечение (выжидательную тактику), вне зависимости от результатов биопсии. Благодаря высокой диагностической точности визуализации органов брюшной полости биопсия почки не показана пациентам с образованиями, накапливающими контраст, которым планируется хирургическое лечение (УД: 4).

Чрескожный забор ткани можно проводить под местной анестезией путем толстоигольной биопсии и/или методом тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ). Биопсию можно выполнять под контролем либо УЗИ, либо КТ с сопоставимыми диагностическими результатами [149, 152] (УД: 2b). Для толстоигольной биопсии идеально подходят иглы 18G, поскольку они связаны с низким уровнем осложнений и позволяют в большинстве случаев получить достаточное количество ткани для диагностики [146–150, 153] (УД: 2b). Во всех случаях следует использовать коаксиальную технику биопсии, при которой забор ткани выполняется через коаксиальную направляющую или канюлю с возможностью взятия нескольких биоптатов без риска диссеминации опухоли [146–150] (УД: 3).

Толстоигольная биопсия выглядит предпочтительнее для оценки характеристик солидных образований, а комбинация с ТАБ позволяет повысить точность [154–156] (УД: 2a). Недавно рабочая группа провела систематический обзор и метаанализ диагностической ценности и осложнений биопсии опухоли почки. В анализ включено 57 статей, в которых описаны данные 5228 пациентов. Толстоигольная биопсия превосходила ТАБ в точности диагностики злокачественной опухоли [156]. В других исследованиях показано, что прогностическими факторами информативности толстоигольной биопсии являются солидный характер образования, размер опухоли и экзофитный рост [146, 149, 152] (УД: 2b).

В опытных центрах толстоигольная биопсия имеет высокую диагностическую ценность, специфичность и чувствительность в диагностике рака. В вышеприведенном метаанализе показано, что чувствительность и специфичность толстоигольной биопсии в диагностике рака составляют 99,1% и 99,7% соответственно [156] (УД: 2b). Однако в 0–22,6% она является неинформативной (8% в метаанализе) [147–153, 157] (УД: 2a). Если биопсия неинформативна, а рентгенологические данные подозрительны на злокачественную опухоль, необходимо повторить биопсию или перейти

к хирургическому лечению (УД: 4). Повторная биопсия позволяет поставить правильный диагноз в большем проценте случаев (83–100%) [146, 158–160].

Биопсия имеет хорошую точность в определении гистологического типа опухоли. По данным объединенного анализа, медиана соответствия между типом опухоли по результатам биопсии и послеоперационного исследования после резекции почки и радикальной нефрэктомии составляет 90,3% [156].

Оценка степени дифференцировки опухолей по данным толстоигольной биопсии сложна. В объединенном анализе показано, что общая точность в определении стадии по Фурману была низкой (62,5%), но ее можно улучшить (87%) при использовании упрощенной двухуровневой системы (высокая и низкая степень дифференцировки) [156] (УД: 2b).

Идеальное количество и локализация точек для толстоигольной биопсии не определены. Однако следует брать по меньшей мере два хороших образца (нефрагментированных, длиной более 10 мм), при этом для повышения информативности следует избегать некротизированных областей [146, 149, 161, 162] (УД: 4). Чтобы избежать областей центрального некроза, в крупных опухолях желателен выполнять периферийную биопсию [163] (УД: 2b). При образованиях почки стадии cT2 и выше полифокальная толстоигольная биопсия не менее чем из 4 отдельных солидных областей, накапливающих контраст, имеет более высокую чувствительность и специфичность в выявлении саркоматоидных характеристик без увеличения частоты осложнений [164].

В случае кистозных почечных образований толстоигольная биопсия имеет низкую диагностическую ценность, и ее не следует рекомендовать как единственный метод обследования, если только в кистах не присутствуют солидные включения (кисты IV типа по Bosniak) [146, 149, 156] (УД: 2b). Комбинация ТБА и толстоигольной биопсии дает взаимодополняющие результаты, особенно при сложных кистозных образованиях [150, 157, 158, 165, 166] (УД: 3).

В целом чрескожная биопсия имеет низкий показатель осложнений [156]. В литературе опубликованы единичные случаи рассеивания опухолевых клеток по биопсийному тракту. По данным объединенного анализа, частота самопроизвольно разрешающихся подкапсульных/периферических гематом составляет 4,3%, но клинически значимое кровотечение развивается редко (0,0–1,4%; 0,7% в объединенном анализе) и в целом прекращается самостоятельно [156].

5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике ПКР

Метод	СР
Многофазная КТ с контрастным усилением имеет высокую чувствительность и специфичность в выявлении и определении характеристик ПКР, инвазии, опухолевого тромба и метастатического ПКР	2
МРТ немного превосходит по чувствительности и специфичности КТ в выявлении небольших опухолей почки и опухолевого тромба	2
УЗИ с контрастным усилением имеет высокую чувствительность и специфичность в описании образований почки	2
УЗИ, УЗИ в режиме энергетического доплера и ПЭТ/КТ имеют низкую чувствительность и специфичность в выявлении и определении характеристик ПКР	2

Метод	СР
Для диагностики и стадирования ПКР рекомендуется выполнять многофазную КТ	Сильная
МРТ более информативна для оценки опухолевого тромба, не несет ионизирующего излучения и не требует введения контрастного вещества	Слабая
Для описания небольших образований почки, опухолевых тромбов и дифференцировки непонятных образований почки рекомендуется использовать неионизирующие методы, преимущественно УЗИ с контрастным усилением	Слабая
Остеосцинтиграфия и ПЭТ не рекомендуются для стадирования ПКР	Слабая
При отсутствии гистологической верификации диагноза перед проведением абляции и системной терапии рекомендуется выполнение биопсии опухоли почки	Сильная
Пациентам, которым планируется активное наблюдение, необходимо выполнять чрескожную биопсию опухоли	Слабая
При чрескожной биопсии опухоли почки рекомендуется использовать коаксиальную технику	Сильная
Биопсия кистозных образований почки не рекомендуется	Сильная
Для оценки гистологических характеристик солидных образований почки необходимо использовать толстоигольную, а не тонкоигольную аспирационную биопсию	Сильная

6. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

6.1. Классификация

Прогностические факторы разделяются на анатомические, гистологические, клинические и молекулярные.

6.2. Анатомические факторы

В систему TNM включены размер опухоли, прорастание в вену, инвазия капсулы, поражение надпочечника и лимфоузлов, а также наличие отдаленных метастазов [96] (табл. 4.1).

6.3. Гистологические факторы

К гистологическим факторам относятся степень ядерной атипии по Фурману, подтип ПКР, признаки саркоматоидного типа, микрососудистая инвазия, некроз опухоли и инвазия в чашечно-лоханочную систему [167]. Степень ядерной атипии по Фурману является общепринятой системой гистологической градации ПКР [168]. Несмотря на различия между одним и разными исследователями, она является независимым прогностическим фактором [169]. Упрощенная двух- или трехуровневая классификация по Фурману может иметь такую же точность, как и классическая четырехуровневая система [170, 171] (УД: 3). Новая система градирования ВОЗ/ISUP [172], которая заменит систему Фурмана, требует валидации для использования в прогностических шкалах и номограммах.

По данным однофакторного анализа, прогноз у пациентов с ПКР зависит от гистологического типа: хПКР > пПКР > сПКР [173, 174]. Однако при стратификации по стадии опухоли теряется прогностическая значимость гистологического типа [38, 174] (УД: 3).

В таблице 6.1 представлены различия в стадии опухоли, степени злокачественности и канцероспецифической выживаемости различных типов ПКР.

Таблица 6.1. Основные характеристики трех основных типов ПКР [38, 39, 175]

Тип	Встречаемость среди ПКР, %	Распространенный процесс на момент постановки диагноза (Т3-4, N+, M+), %	Степень дифференцировки по Фурману* (3-я или 4-я) [176], %	Канцероспецифическая выживаемость (отношение шансов)
сПКР	80–90	28	28,5	Референтный
пПКР	6–15	17,6	28,8	0,64–0,85
хПКР	2–5	16,9	32,7*	0,24–0,56

* Система Фурмана валидирована для сПКР, но недостоверна для хПКР.

Как правило, при всех типах ПКР прогноз ухудшается с увеличением стадии и гистологической степени (см. табл. 6.2 и 6.3). Общая пятилетняя выживаемость для всех типов ПКР составляет 49%, и с 2006 г. этот показатель улучшился, вероятно, благодаря увеличению количества выявляемых случайно опухолей, а также появлению ингибиторов тирозинкиназ (ТКИ) [177, 178]. Саркоматоидные изменения могут присутствовать во всех типах ПКР, и они эквивалентны опухолям высокой степени злокачественности и очень высокой агрессивности.

Таблица 6.2. Канцероспецифическая выживаемость при ПКР в зависимости от гистологической дифференцировки и стадии – отношение шансов (ДИ 95%) [39]

T1N0M0	Референтный
T2N0M0	2,71 (2,17–3,39)
T3N0M0	5,20 (4,36–6,21)
T4N0M0	16,88 (12,40–22,98)
N+M0	16,33 (12,89–20,73)
M+	33,23 (28,18–39,18)
Степень 1	Референтный
Степень 2	1,16 (0,94–1,42)
Степень 3	1,97 (1,60–2,43)
Степень 4	2,82 (2,08–3,31)

В таблице 6.3 представлена отдаленная выживаемость пациентов с ПКР, которым проводилась радикальная нефрэктомия или резекция почки в период с 1970 по 2003 г.; результаты когортного исследования по одностороннему спорадическому сПКР, пПКР и хПКР [175].

Таблица 6.3. Канцероспецифическая выживаемость пациентов после хирургического лечения в зависимости от гистологического типа ПКР [ожидаемый уровень выживаемости в процентах (ДИ 95%)]

Показатели выживаемости	5 лет (%)	10 лет (%)	15 лет (%)	20 лет (%)
сПКР	71 (69–73)	62 (60–64)	56 (53–58)	52 (49–55)
пПКР	91 (88–94)	86 (82–89)	85 (81–89)	83 (78–88)
хПКР	88 (83–94)	86 (80–92)	84 (77–91)	81 (72–90)

Среди пПКР выделены две прогностически различные группы [179]: тип 1 – прогноз благоприятный; тип 2 – опухоли высокой степени злокачественности с высокой предрасположенностью к метастазированию (УД: 3). Подробности описаны в разделе 3.2 «Гистологическая диагностика». ПКР с транслокацией в хромосоме Хр11.2 связан с плохим прогнозом [180]. Хотя он редко встречается, о нем следует помнить при лечении молодых пациентов. Классификация ПКР подтверждена с помощью генетических и цитогенетических исследований [176, 181, 182] (УД: 2b).

6.4. Клинические факторы

Клинические прогностические факторы включают общее состояние пациента, местные симптомы, степень кахексии, выраженность анемии, количество тромбоцитов, отношение нейтрофилов к лимфоцитам, уровень С-реактивного белка и альбумина [114, 183–187] (УД: 3).

6.5. Молекулярные факторы

К настоящему времени изучалось большое количество молекулярных маркеров: карбоангидраза IX (CaIX), эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), индуцируемый гипоксией фактор (HIF), Ki 67 (пролиферация), p53, p21 [188], PTEN (гомолог фосфатазы и тензина, клеточный цикл), E-кадгерин, С-реактивный белок (СРБ), остеопонтин [189] и CD 44 (клеточная адгезия) [190, 191], CXCR3 [192] и другие маркеры клеточного цикла и пролиферации (УД: 3) [75, 193]. До настоящего времени ни один из этих маркеров не позволил увеличить точность прогностических систем, они не прошли внешнюю валидацию, и их использование в клинической практике не рекомендуется. В ряде ретроспективных исследований и крупных программах молекулярного скрининга выявлены мутации генов при сПКР, которые отличаются по клиническим исходам. Экспрессия генов VAP1 и PBRM1, расположенных на хромосоме 3p в области, которая делетирована в 90% случаев сПКР, является независимым прогностическим фактором рецидива опухоли [194–196]. Опубликованные результаты свидетельствуют о менее благоприятном прогнозе при мутации VAP1 по сравнению с мутацией PBRM1 [195]. Валидированные данные из хирургических серий позволяют прогнозировать рецидив с помощью генетического профиля из 16 генов. Этот профиль, вероятно, адаптируют к клиническим исследованиям, и со временем он будет полезным в клинической практике [197].

В настоящее время растет понимание важности иммунотерапии в качестве подхода к лечению ПКР. Прогностическая информация цитокинов и блокада иммунных контрольных точек, включая PD-L1, показывают хорошие результаты. Накапливаются данные о хромосомных нарушениях, и исследования геномных ассоциаций (GWAS), мРНК, полиморфизма одного нуклеотида и метилирования генов вносят вклад в улучшение диагностической и прогностической информации. В различных исследованиях подтверждена прогностическая значимость аномальных областей хромосом 7q, 8q и 20q и потери хромосом в регионах 9p, 9q и 14q, которые связаны с плохой выживаемостью. Статус метилирования CpG-островков при сПКР является независимым прогностическим фактором выживаемости [198, 199]. Международная группа продолжает изучение локуса GWAS в качестве прогностического фактора.

6.6. Прогностические системы и номограммы

В последнее время разработаны и прошли внешнюю валидацию послеоперационные прогностические системы и номограммы, в которых сочетаются независимые прогностические факторы [200–206]. Эти системы могут превышать по точности классификацию TNM или степень ядерной атипии по Фурману в прогнозировании выживаемости (УД: 3). Важным преимуществом номограмм

является их способность измерять прогностическую точность, что позволяет объективно оценить новые прогностические параметры. Чтобы быть принятой, необходимо, чтобы прогностическая точность каждой новой прогностической переменной или систем превышала показатели для стандартных послеоперационных схем [207]. Недавно разработаны несколько новых предоперационных номограмм, которые обладают высокой прогностической точностью [208, 209].

Наиболее важные прогностические системы приведены в табл. 6.4.

6.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по прогностическим факторам

Резюме по данным литературы	УД
У пациентов с ПКР стадирование по TNM, степени ядерной атипии по Фурману и подтипам ПКР дают важную прогностическую информацию [22]	2

Рекомендации	СР
Рекомендуется использование современной классификации TNM	Сильная
Рекомендуется использовать системы стадирования и разделения ПКР на подтипы	Сильная
При наличии метастазов рекомендуется использовать прогностические системы	Сильная
При локализованном ПКР следует использовать интегрированные прогностические системы или номограммы для оценки риска рецидива	Слабая
В настоящее время не рекомендуется использовать в клинической практике молекулярные прогностические маркеры	Слабая
Для прогнозирования ответа у пациентов, получающих таргетную терапию, необходимо использовать молекулярные прогностические маркеры	Слабая

Таблица 6.8. Обзор анатомических, гистологических и клинических показателей, включенных в наиболее распространенные прогностические модели для локализованного и метастатического ПКР

Показатель	Прогностическая модель					
	Локализованный ПКР			Метастатический ПКР		
	UISS	SSIGN	Послеоперационная номограмма Каракевича	Прогностическая система MSKCC	IMDC	Модель Heng
Стадирование по TNM	×	×	×			
Стадирование по ECOG	×					
Шкала общего состояния Карновского				×	×	×
Симптомы, связанные с ПКР			×		×	
Степень дифференцировки по Фурману	×	×	×			
Некроз опухоли		×				
Размер опухоли		×	×			
Промежуток между постановкой диагноза и началом лечения				×		×
ЛДГ				×		
Скорректированный уровень кальция				×	×	×
Гемоглобин				×	×	×
Число нейтрофилов					×	×
Число тромбоцитов					×	×

ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа, UISS – интегрированная система стадирования Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе, SSIGN – стадия, размер, степень злокачественности, некроз, MSKCC – Мемориальный онкологический центр Слоан-Кеттеринг, IMDC – Международный консорциум по лечению метастатического рака почки.

7. ЛЕЧЕНИЕ

7.1. Лечение локализованного ПКР

7.1.1. Введение

Данные, представленные в разделах 7.1.2–7.2.4.2, основаны на результатах систематического обзора, включавшего все опубликованные литературные данные по сравнению хирургического лечения локализованного ПКР (T1-2N0M0) [210, 211]. В обзор включены рандомизированные или квази-рандомизированные клинические исследования. Однако из-за очень ограниченного количества рандомизированных исследований в анализ также вошли нерандомизированные, проспективные наблюдательные исследования с контролем, ретроспективные исследования с сопоставлением пар и сравнительные исследования на основании баз данных реестров хорошего качества. Исторически хирургические вмешательства стали краеугольным камнем лечения ПКР.

7.1.2. Хирургическое лечение

7.1.2.1. Резекция почки по сравнению с радикальной нефрэктомией

Во многих ретроспективных исследованиях, а также в одном проспективном рандомизированном исследовании, которые включали пациентов с локализованным ПКР небольшого размера, соответствующим стадии T (pT1), показатели канцероспецифической выживаемости для резекции почки и радикальной нефрэктомии были сопоставимы [212–216]. В литературе опубликовано мало работ, в которых напрямую сравнивали оба метода в отношении онкологической безопасности, и большая часть данных получена при сравнении ретроспективных серий, включавших когорты пациентов разного размера, в том числе небольшого.

Кроме того, резекция почки позволяет лучше сохранить общую почечную функцию по сравнению с радикальной нефрэктомией, тем самым снижая риск развития метаболических или сердечно-сосудистых расстройств [210, 217–219].

В ряде ретроспективных анализов крупных баз данных показано снижение сердечно-сосудистой смертности после резекции почки [218, 220], а также увеличение общей выживаемости по сравнению с нефрэктомией. Однако в части исследований различие наблюдалось только у молодых пациентов и/или больных без значимых сопутствующих заболеваний на момент выполнения операции [221, 222]. При анализе базы данных Medicare [223] не выявлено преимуществ в общей выживаемости у пациентов старше 75 лет при сравнении радикальной нефрэктомии, резекции почки и наблюдения. В других исследованиях, в которых анализировали данную проблему и которые также включали пациентов из базы Medicare, обнаружено преимущество в общей выживаемости в группе пожилого возраста (75–80 лет) в пользу хирургического лечения по сравнению с наблюдением. Shuch и соавт. в ретроспективном анализе базы данных сравнивали пациентов, которым проводилась резекция почки по поводу ПКР, с контрольной группой здоровых лиц без онкологических заболеваний. Общая выживаемость была выше в группе ПКР [224]. Эти противоречивые результаты свидетельствуют о том, что неизвестные статистические факторы делают неточным ретроспективный анализ онкологических реестров.

Напротив, по результатам единственного проспективного рандомизированного исследования, которое было завершено преждевременно и которому сильно не хватило статистической мощности, радикальная нефрэктомия не уступает резекции почки по общей выживаемости. На основании этих данных можно прийти к выводу, что преимущество в общей выживаемости после резекции остается недоказанным.

Предполагалось, что более выраженное нарушение функции почки после радикальной нефрэктомии отрицательно влияет на общую выживаемость [117, 225]. У больных с нормальной функцией почки перед операцией и снижением СКФ вследствие хирургического лечения, как правило, в отдаленном периоде функция почки остается стабильной [203]. Напротив, у пациентов с исходным снижением СКФ низкая общая выживаемость, вероятно, связана не с дальнейшим нарушением функции после операции, а скорее с сопутствующими заболеваниями, которые привели к хронической болезни почек (ХБП). Тем не менее резекция почки является методом выбора для снижения риска развития ТСЗП, которая требует гемодиализа, в особенности у пациентов с исходной ХБП.

Лишь в ряде исследований сравнивали качество жизни после резекции почки и нефрэктомии вне зависимости от используемого доступа (открытого или малоинвазивного). Хотя качество жизни выше после резекции почки, общее состояние здоровья ухудшается после обоих вмешательств [212, 213, 215, 226–230].

В отношении интра- и периоперационной травматичности/осложнений, связанных с резекцией почки и радикальной нефрэктомией, различия в длительности госпитализации [213, 214, 229], объеме переливаемой крови [213, 229, 230] или средней интраоперационной кровопотере отсутствуют [213, 229]. Частота осложнений описана не стандартизировано, и оба метода сопоставимы [231]. Хотя в одном исследовании время операции было выше для резекции почки [231], это не подтверждено другими авторами [211].

Учитывая эти данные, а также сопоставимую онкологическую безопасность (канцероспецифическую и безрецидивную) резекции почки и радикальной нефрэктомии, резекция является методом выбора при ПКР стадии T1B, поскольку позволяет лучше сохранить функцию почки и ограничивает развитие в отдаленном периоде метаболических расстройств и сердечно-сосудистых осложнений. Остается непонятным, связано ли снижение смертности по всем причинам заболевания с самой резекцией почки, но у больных с выявленной ХБП она является предпочтительным методом лечения, поскольку позволяет избежать дальнейшего нарушения функции почки, которое связано с высоким риском развития ТСЗП с необходимостью в гемодиализе.

Однако у некоторых пациентов с локализованным ПКР органосохраняющее лечение невозможно:

- из-за недостаточного объема остающейся паренхимы для поддержания адекватной функции почки;
- тромбоз почечной вены;
- невозможности резекции из-за неудобной локализации опухоли, например близости сосудов;
- использования антикоагулянтов.

В таких ситуациях необходимо выполнить радикальную нефрэктомию, которая включает удаление почки с опухолью. Полное удаление первичной опухоли открытым или лапароскопическим доступом позволяет получить хорошие показатели излечения.

7.1.2.2. Сопутствующие вмешательства

7.1.2.2.1. Адреналэктомия

В одном проспективном нерандомизированном исследовании сравнивали результаты радикальной нефрэктомии или резекции почки с ипсилатеральной адреналэктомией либо без нее [232]. Многофакторный анализ показал, что локализация в верхнем полюсе не является прогностическим фактором поражения надпочечника в отличие от размера опухоли. Удаление надпочечника не влияло на пяти- и десятилетние показатели общей выживаемости. Решение об адреналэктомии принималось на основании рентгенологических и интраоперационных критериев. Из 2065 пациентов только в 48 случаях выполнялась ипсилатеральная адреналэктомия, при этом у 42 больных не выявлено поражения надпочечника.

7.1.2.2.2. Лимфаденэктомия

Роль лимфаденэктомии (ЛАЭ) при ПКР остается противоречивой [233]. Клиническая оценка статуса лимфоузлов (ЛУ) основана на их увеличении на КТ/МРТ и на интраоперационной оценке путем пальпации. Из числа клинически положительных (сN+) узлов только 20% оказываются положительными при морфологическом исследовании (pN+) [234]. КТ/МРТ не позволяют выявить мелкие метастазы в ЛУ обычных размеров [235]. Тактика лечения клинически положительных ЛУ описана в разделе 7.2 по местнораспространенному ПКР.

Что касается пациентов с клинически отрицательными ЛУ (сN0), к настоящему времени проведено шесть исследований [233], одно рандомизированное исследование [213] и пять сравнительных исследований [236–240].

Результаты небольших ретроспективных исследований свидетельствуют о клиническом преимуществе более или менее обширной ЛАЭ, выполняемой при ПКР с высоким риском лимфогенного метастазирования. По данным ряда исследований, количество ЛУ с метастазами (менее или более 4), а также интра- и экстракапсулярная инвазия метастазов коррелируют с прогнозом [235, 241–243]. Показатели выживаемости выше у пациентов с небольшим числом положительных ЛУ (менее 4) и отсутствием экстранодального прорастания. На основании ретроспективного анализа базы данных SEER, включавшей более 9000 пациентов, расширенная ЛАЭ не оказывает влияния на канцероспецифическую выживаемость пациентов с отсутствием метастазов при морфологическом исследовании [244]. Однако при выявлении метастазов (pN+) удаление 10 ЛУ повышает канцероспецифическую выживаемость на 10%. Кроме того, при анализе крупной когорты из 1983 пациентов Саритано и соавт. показали, что расширенная ЛАЭ статистически значимо удлиняет канцероспецифическую выживаемость у больных с неблагоприятными прогностическими факторами (саркоматоидная дифференцировка, большой размер опухоли) [245].

К настоящему времени опубликовано всего одно проспективное рандомизированное исследование, в котором оценивали клиническое значение ЛАЭ в комбинации с хирургическим лечением первичного ПКР. Частота лимфогенного метастазирования составила 4%. Учитывая это, (супер)расширенная ЛАЭ проводится только с целью стадирования [234]. Следует отметить, что в этом исследовании было много больных с опухолями стадии pT2, которые связаны с низким риском поражения ЛУ. Кроме того, всего 25% пациентов с ПКР стадии pT3 была проведена полная ЛАЭ. Авторы не описали границы выполняемой ЛАЭ.

Оптимальный хирургический доступ не описан. В ретроспективных исследованиях показано, что рЛАЭ должна включать ЛУ, окружающие ипсилатеральные крупные сосуды и интераортокавальную область от ножки диафрагмы до общей подвздошной артерии. В 35–45% случаев наблюдается вовлечение интераортокавальных ЛУ без поражения ЛУ ворот почки [235, 236, 246]. При ЛАЭ следует удалить не менее 15 ЛУ [224, 226]. В настоящее время изучается эффективность ЛАЭ с удалением сторожевых узлов [248, 249].

7.1.2.2.3. Эмболизация

Предварительная эмболизация опухоли перед обычной нефрэктомией не дает никаких преимуществ [250, 251]. У пациентов, которые не могут перенести операцию, или больных с нерезектабельным ПКР эмболизация помогает контролировать симптомы, например макрогематурию или боль в боку [252–254]. Эти показания описаны в разделах 7.2 и 7.3 с перекрестными ссылками на данные литературы и рекомендации, представленные ниже.

7.1.2.2.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению локализованного ПКР

Резюме по данным литературы	УД
Резекция почки дает сопоставимые с радикальной нефрэктомией онкологические результаты при локализованном ПКР стадии c/pT1	1b
Ипсилатеральная адреналэктомия во время радикальной нефрэктомии или резекции почки не дает преимуществ в отношении выживания при отсутствии данных за поражение надпочечника	3
По данным рандомизированных исследований, у пациентов с локализованным ПКР без увеличения ЛУ выполнение ЛАЭ во время радикальной нефрэктомии не дает преимуществ в выживаемости	2b
В ретроспективных исследованиях подтверждена эффективность ЛАЭ у пациентов группы плохого прогноза	2b
Если пациенты с массивной макрогематурией или болью в боку не в состоянии перенести операцию, в качестве паллиативного лечения эффективна эмболизация	3

Рекомендации	СР
При локализованном варианте ПКР для излечения рекомендуется хирургическое лечение	Сильная
Пациентам с опухолями стадии T1 рекомендуется резекция почки	Сильная
Ипсилатеральная адреналэктомия не рекомендуется, если нет клинических признаков инвазии в надпочечник	Сильная
При неблагоприятных характеристиках, включая большой размер первичной опухоли или саркоматоидные характеристики, показана расширенная ЛАЭ	Слабая
Эмболизация показана пациентам с тяжелой макрогематурией или болью в боку и противопоказаниями к радикальному лечению	Слабая

7.1.3. Методики радикальной нефрэктомии и резекции почки

7.1.3.1. Методики радикальной нефрэктомии

К настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований, в которых бы оценивали онкологические результаты открытой лапароскопической нефрэктомии по сравнению с открытой радикальной нефрэктомией. Опубликованы когортное исследование [255] и ретроспективный анализ баз данных, но они имеют низкое методологическое качество [213, 256, 257]. По данным систематического обзора, лапароскопическая радикальная нефрэктомия имеет более низкую травматичность, чем открытая [211].

По данным одного рандомизированного [237] и двух нерандомизированных исследований [213, 255], в группе лапароскопической операции значительно меньше длительность госпитализации

и потребность в обезболивающих препаратах по сравнению с группой открытой операции. Время выздоровления было также значительно короче [255]. Для обоих подходов не выявлено различия в количестве пациентов, которым требовалось переливание крови, но во всех трех исследованиях отмечалась более низкая кровопотеря в группе лапароскопической нефрэктомии [213, 255, 258]. Хирургические осложнения наблюдались редко при очень широком доверительном интервале. Хотя различия в осложнениях не было, в группе открытой нефрэктомии время операции было значительно короче. Показатели качества жизни после операции в обеих группах были одинаковы [213].

В ряде сравнительных исследований оценивали периоперационные результаты лапароскопической и открытой радикальной нефрэктомии при опухолях стадии $\geq T2$. В группе лапароскопии отмечалось преимущество в объеме кровопотери, выраженности боли после операции, длительности госпитализации и времени до выздоровления по сравнению с открытым вмешательством [255, 259–261]. В обеих группах наблюдались сопоставимые показатели интра- и послеоперационных осложнений [255, 259–262]. Кроме того, были схожими показатели канцероспецифической, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования (ВБП) [247, 255, 260, 262, 263] (УД: 2b).

В двух рандомизированных [264, 265] и в одном квазирандомизированном исследовании [266] показаны сопоставимые онкологические результаты ретро- и трансперитонеального доступа. Между двумя видами нефрэктомии не наблюдалось различий в показателях качества жизни.

В одном РКИ [266] и в одном обзоре базы данных [231] сравнивали стандартную лапароскопическую технику и технику с ручной ассистенцией. Показатели пятилетней общей, канцероспецифической и безрецидивной выживаемости были сопоставимы. При использовании ручной ассистенции время операции было значительно короче, но длительность госпитализации и время до наступления возможности заниматься нетяжелыми видами деятельности были меньше после стандартной лапароскопической радикальной нефрэктомии [231, 266]. Однако в эти исследования было включено небольшое число пациентов.

В одном исследовании сравнивали лапароскопическую и робот-ассистированную радикальную нефрэктомию [267]. Хотя не отмечалось местных рецидивов, метастазов в месте установки портов или отдаленных метастазов, число пациентов было небольшим, а длительность наблюдения короткой. Аналогичные результаты получены в наблюдательном когортном исследовании, в котором сравнивали однопортовую и трехпортовую лапароскопическую радикальную нефрэктомию [268, 269]. Различий в периоперационных результатах не отмечалось.

7.1.3.2. Методики резекции почки

В исследованиях, в которых сравнивали лапароскопическую и открытую резекцию почки, не обнаружено различий в ВБП [270–273] и общей выживаемости [272, 273] в центрах, обладающих опытом выполнения лапароскопических операций. При лапароскопическом доступе показана более низкая средняя кровопотеря [270, 272, 274], хотя не обнаружено различий в отношении послеоперационной смертности, частоты развития тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии [270, 272]. В группе лапароскопической резекции, как правило, было выше общее время операции [271–273] и время тепловой ишемии [270, 272, 274, 275]. При сравнительном анализе снижение СКФ в раннем послеоперационном периоде было более выражено в группе лапароскопической резекции [273], хотя при длительности наблюдения 3,6 года различий не наблюдалось. По данным другого сравнительного исследования, хирургический доступ не является независимым прогностическим фактором развития хронической болезни почек после операции [275]. Ретро- и трансперитонеальная резекции почки имеют сопоставимые периоперационные результаты [276]. В крупном исследовании показано, что обычная энуклеация опухоли дает схожие показатели ВБП и канцероспецифической выживаемости со стандартной резекцией почки или радикальной нефрэктомией [277, 278].

Лапароскопическая резекция почки с мануальной ассистенцией редко выполняется. В недавно проведенном сравнительном исследовании открытой и мануально-ассистированной лапароскопической резекции почки при средней длительности наблюдения не выявлено различий в общей или безрецидивной выживаемости. В группе лапароскопической операции была ниже частота интраоперационных и послеоперационных осложнений любой степени в течение 30 дней, хотя при сравнении частоты осложнений высокой степени по шкале Clavien различия не выявлено. СКФ через три месяца была выше в группе открытой резекции [279].

У отдельных пациентов технически выполнима лапароскопическая резекция почки без пекрежания почечной ножки и однопортовая лапароскопическая резекция, но для подтверждения их безопасности и клинической роли требуется провести более крупные исследования [280, 281].

К настоящему времени онкологические результаты лапароскопической, робот-ассистированной и открытой резекции почки сравнивали только в исследованиях с небольшой длительностью

наблюдения. В недавно проведенном проспективном исследовании оценивали периоперационные результаты робот-ассистированной и открытой резекции почки, выполненной одним хирургом. Робот-ассистированная резекция почки превосходила открытую в отношении объема кровопотери и срока госпитализации. В обеих группах получены сопоставимые показатели времени тепловой ишемии, длительности операции, ранних и ближайших осложнений, изменения уровня креатинина и частоты положительного хирургического края [282].

В метаанализе, в который вошли нерандомизированные исследования с различным методическим качеством, сравнивали периоперационные результаты робот-ассистированной и лапароскопической резекции почки. В группе робот-ассистированной резекции почки показатели конверсии на открытую операцию и радикальную нефрэктомия были ниже, чем в группе лапароскопической резекции, так же как и время тепловой ишемии, изменение СКФ после операции и длительность госпитализации. При этом отсутствовали различия в осложнениях, изменении уровня креатинина, времени операции, объеме кровопотери и частоте положительного хирургического края [283].

7.1.3.3. Положительный хирургический край после резекции опухоли

Частота положительного хирургического края после резекции почки составляет около 8% [283]. В исследованиях, в которых сравнивали различные доступы (открытый, лапароскопический и робот-ассистированный), получены противоречивые результаты [284, 285]. По данным большинства работ, интраоперационное исследование замороженных срезов не влияет на риск положительного хирургического края при исследовании всего препарата [285]. Положительный хирургический край встречается чаще, когда органосохраняющее лечение проводится по абсолютным показаниям (опухоль единственной почки – 27% и 4%, двусторонние опухоли – 23% и 10,4%), и у пациентов с неблагоприятными морфологическими характеристиками (pT2a-T3a, степень злокачественности III–IV) [287–290]. Влияние положительного края на отдаленные онкологические результаты не определено [284], но он не ухудшает канцероспецифическую выживаемость [288, 289]. По этой причине радикальная нефрэктомия или повторная резекция краев во многих случаях является избыточной, хотя у небольшого числа больных может оставаться резидуальная опухоль [291]. Местный рецидив в ложе опухоли выявляется у 16% пациентов с положительным хирургическим краем и 3% больных с отрицательным краем [287]. Необходимо информировать пациентов с положительным хирургическим краем, что им требуется более интенсивное наблюдение (визуализация) и у них выше вероятность повторного местного лечения [288, 292]. При этом отрицательный хирургический край не является абсолютной защитой от рецидива [293].

7.1.3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по методикам радикальной нефрэктомии и резекции почки

Резюме по данным литературы	УД
Лапароскопическая радикальная нефрэктомия имеет более низкую травматичность по сравнению с открытой операцией	1b
Онкологические результаты для опухолей T1–T2a сопоставимы после лапароскопической и открытой радикальной нефрэктомии	2a
Резекцию почки можно выполнить открытым, лапароскопическим или робот-ассистированным доступом в зависимости от опыта и навыка хирурга	2b
После резекции почки процент положительного хирургического края выше, чем после радикальной нефрэктомии	3

Рекомендации	СР
Лапароскопическая радикальная нефрэктомия рекомендуется для лечения пациентов с опухолями T2 и локализованным ПКР, при которых нельзя выполнить резекцию почки	Сильная
Не следует проводить лапароскопическую радикальную нефрэктомия у пациентов с опухолями стадии T1, которым можно выполнить резекцию почки, включая открытый доступ	Сильная
Малоинвазивные вмешательства не показаны, если они могут отрицательно влиять на онкологические, функциональные или периоперационные результаты	Сильная

7.1.4. Нехирургические подходы в качестве альтернативы хирургическому лечению

7.1.4.1. Сравнение хирургического и нехирургического лечения

В популяционных исследованиях сравнивали онкологические результаты хирургического лечения (радикальной нефрэктомии или резекции почки) и нехирургического лечения у пациентов с размером опухоли < 4 см. Анализ показал статистически значимо более низкую канцероспецифическую у больных, которым проводилось хирургическое лечение [223, 294]. Следует отметить, что пациенты в группе наблюдения были старше, у них было хуже общее состояние и они были менее подходящими кандидатами на операцию. Неонкологическая смертность в группе наблюдения значительно превышала аналогичные показатели в группе хирургического лечения [294]. В анализе пациентов пожилого возраста (старше 75 лет) не показано преимущества в канцероспецифической смертности в группе хирургического лечения [295–297].

7.1.4.2. Наблюдение

У пожилых пациентов и пациентов с сопутствующими заболеваниями с инцидентальными небольшими образованиями в почках низкая канцероспецифическая смертность и значительная смертность от других причин заболевания [298, 299]. Активное наблюдение определяется как мониторинг размера опухоли с помощью последовательной визуализации (УЗИ, КТ или МРТ) с отсроченным вмешательством в случае прогрессии опухоли [300]. Концепция активного наблюдения отличается от выжидательной тактики, которая предназначена для пациентов с сопутствующими заболеваниями, не позволяющими проводить какое-либо активное лечение. Им не требуется повторная инструментальная диагностика до появления клинических симптомов.

В самой крупной из опубликованных серий активного наблюдения в большинстве случаев рост опухоли был низким, а прогрессирование с развитием метастазов отмечалось у очень небольшого числа пациентов [301, 302].

В одноцентровом сравнительном исследовании, в котором оценивали результаты лечения пациентов ≥ 75 лет, показана более низкая общая выживаемость в группе активного наблюдения и нефрэктомии по сравнению с резекцией почки при опухолях стадии T1. По данным многофакторного анализа, после поправок на возраст, сопутствующие заболевания и другие переменные вид лечения не влиял на общую выживаемость [298]. В другом сравнительном исследовании радикальной нефрэктомии, резекции почки и активного наблюдения опухолей почки стадии T1a при длительности наблюдения 34 месяца [303] не выявлено различий в общей и канцероспецифической выживаемости.

Недавно были опубликованы первые результаты многоцентрового реестра Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses (DISSRM) [304]. В проспективное нерандомизированное исследование включено 497 пациентов с размером опухоли < 4 см, которые выбирали активное наблюдение или первичное лечение. Больные в группе активного наблюдения были старше, с большим числом сопутствующих заболеваний, меньшим размером опухоли и чаще с двусторонними и множественными опухолями. Показатели двух- и пятилетней общей выживаемости в группе лечения и наблюдения составили 98% и 96%, 92% и 75% соответственно ($p = 0,06$). При этом пятилетняя канцероспецифическая выживаемость составила 99% и 100% соответственно ($p = 0,3$). По данным регрессионной модели, при относительно небольшой длительности исследования активное наблюдение не было прогностическим фактором общей или канцероспецифической выживаемости [304].

В целом как кратко-, так и среднесрочные онкологические результаты показывают, что у отдельных пациентов пожилого возраста и/или пациентов с сопутствующими заболеваниями стратегия активного наблюдения является подходящей для первичной оценки небольших образований почек, с возможным проведением лечения в случае прогрессирования [300–302, 305–308].

В многоцентровом проспективном исследовании оценивали качество жизни пациентов в группе немедленного вмешательства и активного наблюдения. В группе лечения исходно у больных были более высокие показатели качества жизни, в особенности по физическому здоровью. Субъективное ощущение более высокого уровня физического здоровья сохранялось на протяжении как минимум года после лечения. В группе активного наблюдения не наблюдалось отрицательного влияния на психическое здоровье, в которое были включены домены депрессии и тревоги [309].

7.1.4.3. Методы абляции

7.1.4.3.1. Криоабляция

Криоабляция проводится чрескожным или лапароскопическим доступом. В сравнительных исследованиях лапароскопической и чрескожной криоабляции не показано различий в общей частоте

осложнений [310–312]. В другом исследовании выявлены сопоставимые показатели общей, канцероспецифической выживаемости и ВБП у 172 пациентов после лапароскопической криоабляции с более длительным наблюдением и 123 пациентов после чрескожной криоабляции при более коротком периоде наблюдения [311]. При использовании чрескожного доступа была ниже средняя длительность госпитализации [311, 312]. В литературе не опубликовано исследований, в которых бы сравнивали наблюдение и методы абляции.

Согласно результатам недавно проведенного систематического обзора, который включал 82 статьи, частота осложнений составляет от 8 до 20% и они в большинстве случаев имеют легкую степень [313]. Несмотря на отсутствие точного определения рецидива опухоли, авторы описали более низкую безрецидивную выживаемость по сравнению с резекцией почки.

7.1.4.3.2. Сравнение криоабляции и резекции почки

В исследованиях проводилось сравнение открытой, лапароскопической или робот-ассистированной резекции почки с лапароскопической и чрескожной криоабляцией. Онкологические результаты были смешанными, и в ряде исследований не показано различий в общей, канцероспецифической или безрецидивной выживаемости, показателях местного рецидива или прогрессии до метастазирования [314, 315], а в других выявлено статистически значимое преимущество резекции почки по ряду или всем показателям [316–319]. Не во всех исследованиях представлены все описанные выше показатели, часть исследований включала небольшое число пациентов и больных с доброкачественными опухолями. Ни в одном из исследований не показано превосходства криоабляции над резекцией почки по онкологическим результатам.

Кроме того, в исследованиях получены смешанные периоперационные показатели, частота осложнений и показатели качества жизни. В ряде исследований показано, что криоабляция связана с менее длительной госпитализацией и более низкой кровопотерей [314–316], хотя в других не обнаружено различий по другим периоперационным показателям, времени восстановления, частоте осложнений или уровню креатинина в послеоперационном периоде. В двух исследованиях [318, 319] описали частоту осложнений по системе Clavien, в основном без статистически значимых различий. Описание включало сочетание интра- и послеоперационных осложнений. В двух исследованиях не наблюдалось различий в СКФ, но в третьем исследовании показано преимущество криоабляции [317–319]. Показатели развития хронической болезни почек также были смешанными – в одном из исследований результаты были в пользу криоабляции [317], в другом – с сильным преимуществом резекции почки [318], в третьем не выявлено различий между двумя методами [319]. В одном исследовании сравнивали резекцию почки и методы абляции, включая криоабляцию и РЧА [244]. Результаты показали преимущество резекции почки в пяти- и десятилетней канцероспецифической выживаемости.

В недавно проведенном исследовании сравнивали резекцию почки ($n = 1057$), РЧА ($n = 180$) и криоабляцию ($n = 187$) при опухолях стадии cT1. Результаты свидетельствуют об отсутствии различий в безрецидивной выживаемости между тремя методами. У больных с ПКР стадии cT1a выживаемость без метастазов была выше после резекции почки, чем РЧА. Следует отметить, что в группах термальной абляции длительность наблюдения была ниже [221].

7.1.4.3.3. Радиочастотная абляция

Радиочастотная абляция может выполняться лапароскопическим или чрескожным доступом. В литературе опубликованы результаты трех исследований, в которых сравнивали лапароскопическую или чрескожную РЧА у пациентов с опухолями стадии T1a [320–323].

Частота осложнений составила 29%, но в основном они были незначительными. Показатели осложнений в группе лапароскопической и чрескожной абляции были сопоставимы. В одном из исследований с ограниченным количеством пациентов [322] показана более высокая частота неполной абляции после чрескожной РЧА. Однако в трех сравнительных исследованиях не показано различий в частоте рецидивов или канцероспецифической выживаемости.

7.1.4.3.4. Сравнение радиочастотной абляции и резекции почки

Большинство публикаций представляют собой ретроспективные когортные исследования с небольшим количеством пациентов и ограниченным периодом наблюдения. В трех исследованиях РЧА ретроспективно сравнивали с хирургическим лечением у пациентов с опухолями стадии T1a [324–326].

В одном из исследований [303], в котором сравнивали РЧА (чрескожно или лапароскопически) и резекцию почки, не отмечалось различий в общей и канцероспецифической выживаемости. В другой публикации проведен ретроспективный анализ 105 пациентов, которым выполнялась

чрескожная РЧА или радикальная нефрэктомия. Канцероспецифическая выживаемость в обеих группах составила 100% [324], но общая выживаемость была ниже в группе РЧА, хотя пациенты в группе нефрэктомии были моложе [324].

В одноцентровом исследовании сравнивались 34 пациента в группе РЧА и 16 пациентов в группе открытой резекции почки. В группе резекции была выше частота переливаний крови и осложнений. И хотя в этой группе опухоли были крупнее, частота прогрессирования была одинаковой (0%) [326].

В недавно проведенном метаанализе описаны сравнимые показатели осложнений и послеоперационной СКФ в группе радиочастотной абляции и резекции почки [327]. Частота местного рецидива выше в группе радиочастотной абляции, чем в группе резекции (ОР 1,81), но при этом показатели отдаленных метастазов не отличаются.

7.1.4.3.5. Сравнение крио- и радиочастотной абляции

В двух исследованиях сравнивали РЧА и криоабляцию [328, 329]. Результаты показали отсутствие различий в общей, канцероспецифической или безрецидивной выживаемости. В одном из исследований [328] отмечалась более высокая пятилетняя выживаемость без местного рецидива в группе РЧА, а в другом [329] показатели были в пользу криоабляции. В другом исследовании [328] не выявлено различий в частоте осложнений по Clavien между двумя методами.

7.1.4.3.6. Другие методы абляции

В ряде исследований показана эффективность других методов абляции, включая микроволновую абляцию, лазерную абляцию и абляцию сфокусированным высокоинтенсивным ультразвуком. Однако в настоящее время эти методы остаются экспериментальными.

7.1.4.3.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по нехирургическим подходам в качестве альтернативы хирургическому лечению

Резюме по данным литературы	УД
Анализ популяционных исследований показывает более низкую канцероспецифическую смертность у пациентов, которым проводилось хирургическое лечение, по сравнению с больными в группе нехирургического лечения	3
В когорте активного наблюдения рост небольших опухолей почки в большинстве случаев незначительный, а прогрессирование до развития метастазов встречается редко (1–2%)	3
Качество опубликованных данных не позволяет сделать однозначные выводы относительно травматичности и онкологических результатов крио- и радиочастотной абляции	3
Результаты исследований низкого качества свидетельствуют о более высокой частоте местного рецидива после малоинвазивных методов лечения по сравнению с резекцией почки	3

Рекомендации	УР
В группе пожилых пациентов и/или пациентов с сопутствующими заболеваниями с небольшими опухолями можно предлагать активное наблюдение, радиочастотную абляцию и криоабляцию	Сильная

7.2. Лечение местнораспространенного ПКР

7.2.1. Введение

Кроме данных литературы и рекомендаций, представленных в разделе 7.1 по локализованному ПКР, предложен ряд стратегий лечения для специфической популяции пациентов с местнораспространенным ПКР.

7.2.2. Лечение пациентов с клинически положительными лимфоузлами (cN+)

При наличии клинически увеличенных лимфоузлов (cN+) проведение ЛАЭ всегда оправдано [38]. При этом границы лимфодиссекции до конца не определены [235].

7.2.3. Лечение местнораспространенного нерезектабельного ПКР

Эмболизация позволяет контролировать симптомы, включая макрогематурию или боль в боку у пациентов с нерезектабельной опухолью [252–254]. Использование таргетной терапии в неоадьювантном режиме остается экспериментальным подходом, и его нельзя рекомендовать вне рамок клинических исследований.

7.2.4. Лечение ПКР при венозном тромбозе

Образование опухолевого тромба в нижней полой вене у пациентов с ПКР представляет собой важный отрицательный прогностический фактор. Как правило, пациентам с опухолевым тромбом проводится удаление почки и опухолевого тромба. Агрессивное хирургическое лечение широко распространено как стандартный вариант у пациентов с опухолевым тромбом [330–338]. При этом остается много неопределенностей в отношении оптимального подхода к лечению.

7.2.4.1. Доказательная база проведения хирургического лечения пациентам с опухолевым тромбом
Данные о том, следует ли оперировать пациентов с опухолевым тромбом, получены из серий наблюдений. В одном из крупнейших опубликованных к настоящему времени исследований [335] авторы обнаружили, что более протяженный тромбоз не связан с увеличением диссеминации опухоли в лимфатические узлы, перинефральную жировую клетчатку или с появлением отдаленных метастазов. Таким образом, всем пациентам с опухолевым тромбом без отдаленных метастазов, а также с приемлемым общим состоянием следует проводить хирургическое лечение вне зависимости от протяженности опухолевого тромбоза на момент обращения (УД: 3). В каждом случае необходимо индивидуально выбрать хирургическую технику и доступ в зависимости от протяженности опухолевого тромба (УД: 3).

7.2.4.2. Доказательная база различных хирургических стратегий

Рабочая группа провела систематический анализ, который включал только сравнительные исследования, в которых описано лечение ПКР с опухолевым тромбом без метастазов [339, 340]. В анализ было включено всего пять исследований, в которых с высокой вероятностью имеются методологические неточности.

Малоинвазивные техники позволяют уменьшить время операции по сравнению со стандартной срединной стернотомией [341, 342]. Предоперационная эмболизация [343] у пациентов с ПКР стадии Т3 связана с увеличением времени операции, кровопотери, пребывания в стационаре и периоперационной смертности.

По результатам исследований, отсутствует различие в онкологических и технологических результатах между аппаратом искусственного кровообращения с глубокой гипотермией, или частичным шунтированием при нормальной температуре тела (параллельное кровообращение), или пережатием полой вены без поддержки кровообращения [344].

Ни один из хирургических методов не превосходит другие в плане удаления опухолевого тромба. Хирургический метод зависит от уровня опухолевого тромба и степени окклюзии просвета нижней полой вены [339, 341, 342, 344]. Относительные преимущества и недостатки других стратегий и подходов, касающихся доступа к нижней полой вене, роли кавафилтра и процедур шунтирования, остаются неясными.

7.2.4.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению ПКР при венозном тромбозе

Резюме по данным литературы	УД
У пациентов с местнораспространенным ПКР вследствие клинического увеличения лимфоузлов преимущество лимфодиссекции в отношении выживаемости остается неопределенным, но лимфодиссекция позволяет точнее стадировать процесс	3
Данные низкого качества свидетельствуют о том, что пациентам с опухолевым тромбом без отдаленных метастазов необходимо проводить хирургическое лечение	3
Эмболизация опухоли или установка филтра в нижнюю полую вену не дают дополнительных преимуществ	3

Рекомендации	СР
При наличии клинически увеличенных лимфоузлов можно выполнить лимфодиссекцию с целью стадирования или локального контроля	Слабая
Удаление пораженной почки и тромба из полой вены рекомендуется пациентам с ПКР, у которых отсутствуют метастазы	Сильная

7.2.5. Адъювантная терапия

В настоящее время не получено результатов рандомизированных исследований III фазы, в которых было бы показано преимущество в выживаемости после адъювантной терапии. Влияние на общую выживаемость при использовании опухолевой вакцины в адъювантном режиме у ряда пациентов с ПКР стадии Т3, которым проводилась нефрэктомия, остается неподтвержденным [345–349]

(УД: 1b). В ранее проведенных исследованиях по адъювантной терапии, в которых изучали интерферон-альфа (ИФН-альфа) и интерлейкин-2 (ИЛ-2), не показано увеличения выживаемости [350]. Протеины теплового шока (пептидный комплекс 96 (витеспен) [329]) могут быть эффективными в отдельной группе больных, но общие результаты исследований III фазы не подтвердили положительного влияния. Аналогичные данные получены в исследовании адъювантной терапии гирентуксимабом, моноклональным антителом против карбоангидразы IX (CAIX) (ARISER) [352]. Хотя в общем анализе не показано различий в канцероспецифической выживаемости, при анализе подгрупп пациентов с высокой экспрессией CAIX показано возможное преимущество гирентуксимаба в этой популяции. В настоящее время опубликованы результаты исследований по адъювантной терапии сунитинибом, сорафенибом, пазопанибом, а в исследованиях, посвященных сорафенибу, акситинибу и эверолимусу, завершено набор пациентов, и в ближайшие годы ожидается публикация их результатов.

К настоящему времени отсутствуют другие данные по использованию адъювантной терапии ингибиторами VEGF-R или m-TOR. В 2015 г. опубликованы результаты промежуточного анализа одного из самых крупных исследований по адъювантной терапии сунитинибом, сорафенибом и плацебо (ASSURE), в который включено 62% информации. Анализ не показал статистически значимого различия в канцероспецифической или общей выживаемости между лечебными группами и группой плацебо, и авторы пришли к выводу, что адъювантная терапия сунитинибом или сорафенибом не показана [183]. Исследование S-TRAC включало 615 пациентов с рандомизацией 1:1 (ОР 0,76; 95% ДИ 0,59–0,98; $p = 0,03$ для канцероспецифической выживаемости и незрелых данных по общей выживаемости). Частота токсичности 3–4-й степени в исследовании составила 60,5% в группе сунитиниба, что отразилось в статистически значимом различии в качестве жизни, связанном с потерей аппетита и диареей. В исследование PROTECT рандомизировано 1135 пациентов в группу пазопаниба ($n = 571$) и плацебо ($n = 564$) в соотношении 1:1. Первичная конечная точка была изменена после включения 400 пациентов в группу пазопаниба 800 мг и плацебо для определения безрецидивной выживаемости при приеме пазопаниба 600 мг. Первичный анализ результатов по безрецидивной выживаемости в популяции «намерение вылечить» показал отсутствие статистически значимого различия в группе 600 мг пазопаниба (ОР 0,86; 95% ДИ 0,7–1,06; $p = 0,16$). При этом в популяции «намерение вылечить» для пазопаниба 800 мг отмечалось улучшение безрецидивной выживаемости (ОР 0,69; 95% ДИ 0,61–0,94, 1,06; $p = 0,02$). Тем не менее в популяции «намерение вылечить» для пазопаниба 600 мг не выявлено увеличения общей выживаемости: ОР 0,79 (0,57–1,09, $p = 0,16$).

Результаты этих исследований свидетельствуют об улучшении безрецидивной выживаемости при анализе подгрупп. Кроме того, для ПКР отсутствует сильная связь между безрецидивной и общей выживаемостью [353, 354].

На момент публикации настоящих рекомендаций еще не было принято решение Европейского медицинского агентства по одобрению сунитиниба для адъювантной терапии ПКР плохого прогноза у взрослых пациентов после нефрэктомии. Вне зависимости от решения, на основании противоречивых результатов трех опубликованных исследований, рабочая группа проголосовала и достигла консенсуса в том, чтобы не рекомендовать адъювантную терапию сунитинибом или пазопанибом пациентам с ПКР плохого прогноза после нефрэктомии [354–356].

7.2.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по адъювантной терапии

Резюме по данным литературы	УД
Адъювантная терапия цитокинами не улучшает выживаемость после нефрэктомии	1b
В одном из двух опубликованных исследований адъювантная терапия сунитинибом повышала канцероспецифическую выживаемость после нефрэктомии у отдельных пациентов группы плохого прогноза, но не влияла на общую выживаемость	1b

Рекомендации	СР
Адъювантная терапия сорафенибом или пазопанибом не показана	Сильная
После хирургического лечения сПКР плохого прогноза не показана адъювантная терапия сунитинибом	Слабая

7.3. Местнораспространенный/метастатический ПКТ

7.3.1. Местное лечение местнораспространенного/метастатического ПКТ

7.3.1.1. Циторедуктивная нефрэктомия

Хирургическое лечение приводит к излечению лишь при условии удаления всех определяемых опухолевых очагов. В это число входят пациенты с первичной опухолью и те, у кого имеется один или несколько резектабельных метастазов. У большинства больных с метастазами ПКТ циторедуктивная нефрэктомия носит паллиативный характер и после нее требуется проведение системного лечения. В метаанализе, в котором сравнивали циторедуктивную нефрэктомию в сочетании с иммунотерапией и одну только иммунотерапию, у пациентов в группе комбинированного лечения были выше показатели отдаленной выживаемости [357]. За исключением рандомизированного исследования, в котором оценивали последовательность сунитиниба и циторедуктивной нефрэктомии (EORTC 30073 SURTIME; NCT01099423), опубликованы только результаты ретроспективных исследований или проспективных исследований с одной группой, посвященных комбинации циторедуктивной нефрэктомии и таргетных препаратов, включая сунитиниб, сорафениб и др. На основании ретроспективных данных можно сделать вывод, что циторедуктивная нефрэктомия рекомендуется при мПКР и хорошем общем состоянии пациента, крупной первичной опухоли и небольшом размере метастазов. В рандомизированном исследовании EORTC SURTIME показано, что последовательность циторедуктивной нефрэктомии и сунитиниба не влияет на ВВП (ОР 0,88; 95% ДИ 0,59–1,37; $p = 0,569$). Поскольку в исследование набрано недостаточно пациентов, его результаты преимущественно имеют описательный характер. Однако при анализе вторичной конечной точки выявлено статистически значимое преимущество в общей выживаемости в пользу отсроченной циторедуктивной нефрэктомии в популяции «намерение вылечить», с медианой общей выживаемости 32,4 месяца (14,5–65,3) по сравнению с 15,0 месяца (9,3–29,5) в группе ранней циторедуктивной нефрэктомии (ОР 0,57; 95% ДИ 0,34–0,95; $p = 0,032$). Вероятно, что отсроченное выполнение нефрэктомии позволяет отобрать пациентов с резистентностью к системной терапии. Это подтверждают результаты исследований II фазы с одной группой [358]. Более того, по данным единственного рандомизированного исследования, с некоторой осторожностью можно сделать вывод, что отсроченная циторедуктивная нефрэктомия после сунитиниба выглядит безопасной.

Пациентам с плохим общим состоянием или мПКР группы плохого прогноза, небольшой первичной опухолью и большим объемом метастазов и/или саркоматоидной опухолью не рекомендуется выполнять циторедуктивную нефрэктомию [359].

7.3.1.1.1. Эмболизация первичной опухоли

Эмболизация позволяет контролировать симптомы, включая макрогематурию или боль в боку, у пациентов с противопоказаниями к операции или нерезектабельной опухоли [252–254] (см. рекомендации в разделе 7.1.2.2.4).

7.3.1.1.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по местному лечению местнораспространенного/метастатического ПКТ

Резюме по данным литературы	УД
Циторедуктивная нефрэктомия в комбинации с интерфероном-альфа улучшает выживаемость пациентов с мПКР и хорошим общим состоянием	1a
По данным анализа вторичной конечной точки, отсроченная циторедуктивная нефрэктомия после терапии сунитинибом у пациентов со светлоклеточным ПКТ группы промежуточного прогноза дает преимущество в выживаемости и позволяет отобрать пациентов с ПКТ, резистентным к системной терапии	2b
Циторедуктивная нефрэктомия с одновременным удалением солитарного или единичных метастазов позволяет улучшить выживаемость и отсрочить необходимость проведения системной терапии	3
Пациентам с ПКТ группы плохого прогноза (≥ 4 факторов риска) циторедуктивная нефрэктомия не показана	2b

Рекомендации	СР
Циторедуктивная нефрэктомия показана пациентам с метастатическим ПКР группы благоприятного и промежуточного прогноза	Слабая
Не предлагайте пациентам с ПКР группы плохого прогноза (≥ 4 факторов риска) циторедуктивную нефрэктомию	Слабая
Ранняя циторедуктивная нефрэктомия показана пациентам с олигометастатическим ПКР при возможности полного удаления опухоли	Слабая
Пациентам со светлоклеточным ПКР группы промежуточного прогноза показана отсроченная циторедуктивная нефрэктомия после системной терапии сунитинибом	Слабая

7.3.2. Местное лечение метастазов при мПКР

Рабочая группа провела систематический обзор местного лечения метастазов ПКР в любой из органов [360]. Виды вмешательств включали метастазэктомию, различные методики лучевой терапии и отсутствие местного лечения. В качестве критериев эффективности оценивали показатели общей, канцероспецифической выживаемости и ВВП, местный контроль над симптомами и нежелательные явления. Кроме того, выполнена оценка риска систематических ошибок в исследованиях [361]. Из 2235 найденных исследований в анализ включено 16 нерандомизированных сравнительных исследований.

В восьми исследованиях представлены результаты местного лечения метастазов ПКР в различные органы [362–369]. Они включали метастазы как в один орган, так и в несколько. В трех исследованиях описано местное лечение метастазов в кости, включая позвоночник [370–372], в двух – в головной мозг [373, 374] и по одному в печень [357], легкие [376] и поджелудочную железу [377]. В трех исследованиях [366, 368, 376] доступен только тезис. Данные были слишком разнородными для того, чтобы проводить метаанализ. Наблюдались значительные вариации типа и распределения системной терапии (цитокинов и ингибиторов VEGF), а также в методе представления результатов.

7.3.2.1. Сравнение полного и неполного удаления метастазов

Во всех восьми исследованиях [362–369] по метастазам ПКР в различных органах сравнивали полное удаление метастазов с отсутствием лечения и (или) неполным удалением. Однако в одном из исследований [365] полную резекцию выполнили только в 45% случаев в группе резекции метастазов, которую сравнивали с группой наблюдения. В исследованиях не применялись нехирургические методы лечения. В шести из восьми исследований [362, 364–366, 368, 369] показано статистически значимое увеличение медианы общей или канцероспецифической выживаемости после полной метастазэктомии (медиана общей выживаемости или канцероспецифической выживаемости составила 40,75 при диапазоне от 23 до 122 месяцев) по сравнению с неполной метастазэктомией или ее отсутствием (соответствующие показатели – 14,8 месяца при диапазоне от 8,4 до 55,5 месяца). Из двух других исследований в одном [363] не показано различий в канцероспецифической выживаемости между группами с метастазэктомией и без нее, и еще в одном [367] в группе метастазэктомии медиана общей выживаемости была выше, хотя в анализе не указано значение *p*.

В трех исследованиях описано лечение метастазов ПКР в легкие [376], печень [375] и поджелудочную железу [377] соответственно. В исследовании по метастазам в легкие в группе метастазэктомии показана статистически значимо более высокая медиана общей выживаемости по сравнению с медикаментозным лечением (таргетная и иммунотерапия). Аналогичным образом в исследованиях по метастазам в печень и поджелудочную железу показана статистически значимо более высокая общая выживаемость в группе метастазэктомии по сравнению с ее отсутствием.

7.3.2.2. Местное лечение метастазов ПКР в кости

Из трех выявленных исследований в одном [372] сравнивали однократную дозу облучения при использовании лучевой терапии под контролем визуализации с гипофракционированной IGRT у пациентов с метастазами ПКР в кости. В группе однократной дозы IGRT (≥ 24 Гр) наблюдался более высокий показатель трехлетней выживаемости без местного прогрессирования, что также показано при регрессионном анализе Кокса. В другом исследовании [370] сравнивали метастазэктомию/выскабливание и местную стабилизацию с отсутствием хирургического лечения одиночных метастазов ПКР в кости в различных локализациях. В группе лечения выявлен более высокий показатель пятилетней канцероспецифической выживаемости.

После поправки на ранее выполненную нефрэктомия, пол и возраст многофакторный анализ подтвердил эффективность метастазэктомии/выскабливания и стабилизации. В третьем исследовании [371] сравнивали эффективность и длительность устранения болевого синдрома после однократной стереотаксической лучевой терапии тела (SBRT) и стандартной лучевой терапии (CRT) у пациентов с метастазами ПКР в позвоночник. Показатели боли, объективного ответа, времени до снижения боли и длительности устранения болевого синдрома были сопоставимы.

7.3.2.3. Местное лечение метастазов ПКР в головной мозг

В анализ включено два исследования по метастазам ПКР в головной мозг. В исследовании с тремя группами [373] сравнивали стереотаксическую радиохирургию (SRS), облучение всего мозга (WBRT) и их комбинацию. Каждая группа была дополнительно разделена на классы рекурсивного анализа от I до III (в I класс вошли пациенты с хорошим общим состоянием, во II – с удовлетворительным, а в III класс – с плохим). Показатели двухлетней общей выживаемости и внутричерепного контроля были эквивалентными в группах SRS и SRS + WBRT.

Оба метода превосходили по эффективности монотерапию WBRT в общей популяции и в анализе подгрупп. При сравнении SRS и SRS + WBRT в анализе подгрупп показана более высокая двухлетняя общая выживаемость и внутричерепной контроль для класса I в группе SRS + WBRT, с учетом результатов всего трех пациентов. В другом исследовании [374] сравнивали фракционированную стереотаксическую радиотерапию (FSRT) и метастазэктомия + CRT или только CRT. Части пациентов во всех группах проводились альтернативные хирургические и нехирургические вмешательства после первоначального лечения. Показатели одно-, двух- и трехлетней выживаемости были выше для FSRT, чем для метастазэктомии + CRT или монотерапии CRT, хотя различие не было статистически значимым. FSRT не превосходит метастазэктомия + CRT по показателям двухлетнего местного контроля.

7.3.2.4. Эмболизация метастазов

Эмболизация перед удалением метастазов в костях или позвоночнике с интенсивным кровотоком позволяет снизить интраоперационную кровопотерю [378]. У ряда пациентов с болезненными костными или паравертебральными метастазами эмболизация позволяет купировать симптомы [352] (см. рекомендации в разделе 7.1.2.2.4).

7.3.2.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по местному лечению метастазов при мПКР

Резюме по данным литературы	УД
В обзор были включены только ретроспективные нерандомизированные сравнительные исследования, что приводит к значительному риску систематических ошибок, связанных с отсутствием рандомизации, потерей пациентов из-под наблюдения и выборочным представлением данных	3
За исключением метастазов в мозг и, возможно, кости, метастазэктомия остается по умолчанию единственным видом местного лечения для большинства локализаций	3
Результаты ретроспективных сравнительных исследований свидетельствуют о преимуществе полной метастазэктомии у пациентов с мПКР в отношении общей, канцероспецифической выживаемости и времени до системной терапии	3
Лучевая терапия метастазов в головном мозге и костях при ПКР позволяет значительно облегчить местные симптомы (например, боль)	3

Рекомендации	СР
Местное лечение метастазов показано пациентам с благоприятным профилем риска и операбельными метастазами или при необходимости контроля над симптомами	Слабая
Для облегчения симптомов и местного контроля при метастазах в кости или головной мозг можно предлагать стереотаксическую радиохирургию	Слабая

7.4. Системная терапия при метастатическом ПКР

7.4.1. Химиотерапия

Единственной схемой с умеренной эффективностью является комбинация 5-фторурацила (5-ФУ) с иммунотерапией [380]. Однако в одном исследовании показана сопоставимая эффективность ИФН-альфа и комбинации интерлейкина-2 (ИЛ-2) с 5-ФУ [354].

При саркоматоидном и быстропрогрессирующем ПКР можно назначать комбинацию гемцитабина и доксорубина [85, 382].

7.4.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по системной терапии при местнораспространенном/метастатическом ПКР

Резюме по данным литературы	УД
У пациентов с мПКР 5-ФУ в комбинации с иммунотерапией эквивалентен по эффективности монотерапии ИФН-альфа	1b
Химиотерапия неэффективна при метастатическом ПКР, за исключением комбинации гемцитабина и доксорубицина при саркоматоидном и быстро прогрессирующем ПКР	3

Рекомендации	СР
Пациентам с метастатическим светлоклеточным ПКР не рекомендуется проводить химиотерапию в качестве первой линии лечения	Сильная

7.4.2. Иммунотерапия

7.4.2.1. Интерферон альфа в режиме монотерапии и в комбинации с бевацизумабом

Получены противоречивые данные по применению ИФН-альфа при светлоклеточном метастатическом раке почки (мПКР). В нескольких рандомизированных исследованиях показано, что ИФН-альфа дает сопоставимое с гормональной терапией преимущество в выживаемости [383]. Частота ответов при использовании ИФН-альфа составляет 6–15%, с 25% снижением риска прогрессирования и умеренным улучшением выживаемости по сравнению с плацебо [384, 385]. Однако в других исследованиях, в которые включены пациенты группы промежуточного прогноза, это преимущество не подтвердилось [386].

ИФН-альфа эффективен только в нескольких подгруппах пациентов, включая больных сПКР, группы хорошего прогноза (по шкале MSKCC) и метастазами только в легкие [383]. В метаанализе базы данных Кокрана подтверждена умеренная эффективность иммунотерапии [385]. Комбинация бевацизумаба и ИФН-альфа дает более высокие показатели ответа и позволяет улучшить ВБП при использовании в первой линии терапии по сравнению с монотерапией ИФН-альфа [387]. Во всех исследованиях, в которых сравнивали таргетные препараты и монотерапию ИФН-альфа в качестве первой линии, показано преимущество сунитиниба, бевацизумаба в сочетании с ИФН-альфа и темсиrolимуса [387–390]. При светлоклеточном мПКР ИФН-альфа вытесняется таргетной терапией.

Таблица 7.1. Модель риска Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC) [391]*

Факторы риска**	Порог показателя
Показатель шкалы общего состояния Карновского	< 80
Время от постановки диагноза до начала терапии	< 12 месяцев
Гемоглобин	Ниже нижней границы нормы, установленной в данной лаборатории
Кальций крови (скорректированный)	В 1,5 раза выше верхней границы нормы, установленной в данной лаборатории
Абсолютное количество нейтрофилов (нейтрофилия)	Выше верхней границы нормы
Тромбоциты (тромбоцитоз)	Выше верхней границы нормы

* В этой группе больных также широко применяется модель риска Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC) [384].

** Благоприятный (низкий) риск, отсутствие факторов риска; промежуточный риск, один или два фактора риска; плохой (высокий) риск, три или более факторов риска.

7.4.2.2. Интерлейкин-2

Интерлейкин-2 (ИЛ-2) используется для лечения метастатического ПКР с 1985 г. с показателями ответа от 7 до 27% [390, 392, 393]. При болюсном введении высокодозного ИЛ-2 наблюдается полный и длительный ответ, и он к настоящему времени остается единственным препаратом, который поз-

воляет излечить от ПКР небольшой процент больных [394]. Токсичность ИЛ-2 значительно выше, чем у ИФН-альфа [385].

7.4.2.3. Вакцины и целевая иммунотерапия

В исследовании по вакцинотерапии опухолевым антигеном 5T4 в комбинации со стандартной терапией первой линии (сунитиниб, ИЛ-2 или ИФН-альфа) не показано увеличения выживаемости по сравнению с плацебо и стандартной терапией первой линии [395]. В настоящее время продолжается ряд исследований. Моноклональные антитела против фактора гибели клеток-1 (PD-1L) или его лиганда, которые обладают эффективностью и приемлемым уровнем токсичности у пациентов с ПКР [396], в настоящее время изучаются в исследованиях III фазы.

7.4.2.4. Блокада иммунных контрольных точек

Блокада иммунных контрольных точек моноклональными антителами и блокада сигналов ингибиторного рецептора программируемой смерти 1 Т-клеток (PD-1) или цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного антигена 4 (CTLA-4) для восстановления активности опухолевых Т-клеток [397]. В исследовании III фазы, в котором сравнивали ниволумаб и эверолимус после нескольких линий анти-VEGF таргетной терапии (CheckMate 025, NCT01668784), показаны увеличение общей выживаемости, более высокое качество жизни и более низкая частота нежелательных явлений 3-й или 4-й степени в группе ниволумаба [193, 398, 399]. У пациентов с анти-VEGF рефрактерным ПКР общая выживаемость была выше в группе ниволумаба, чем в группе эверолимуса (ОР 0,73; 95% ДИ 0,57–0,93, $p < 0,002$), с медианой 25 и 19,6 месяца соответственно (УД: 1b). В это исследование были включены пациенты с прогрессированием после различных линий анти-VEGF терапии, что позволяет широко экстраполировать его результаты. Исследование включало 15% больных группы неблагоприятного прогноза по шкале MSKCC. Несмотря на преимущество в общей выживаемости, в группе ниволумаба не показано различий в ВБП.

В исследовании III фазы изучали комбинацию ниволумаба и ипилимумаба в качестве первой линии терапии (CheckMate 214, NCT 02231749) пациентов с распространенным или светлоклеточным мПКР, которые не получали лечение. В него не включали больных, не подходящих для терапии ингибиторами иммунных контрольных точек или анти-VEGF терапии. В исследовании была тройная композитная первичная конечная точка, состоящая из показателей ответа, ВБП и общей выживаемости у пациентов с ПКР группы промежуточного и плохого прогноза. Вторичной конечной точкой были результаты в неотобранной популяции («намерение вылечить», в которую рандомизировали 1096 пациентов, из которых у 847 был ПКР промежуточного или плохого прогноза). У 23%, 61% и 17% больных был ПКР благоприятного, промежуточного и плохого прогноза соответственно [400].

При этом у 2% больных в популяции «намерение вылечить» и 28% пациентов с ПКР промежуточного/ плохого прогноза с количественно определяемой экспрессией PD-L1 был положительный результат на биомаркер (при использовании 288 антител окрасилось $> 1\%$ опухолевых клеток). В исследовании достигнута первичная конечная точка по показателю ответа и общей выживаемости (табл. 7.2), но не достигнута третья конечная точка – ВБП.

Вторичные конечные точки включали оценку показателей ответа и общей выживаемости в популяции «намерение вылечить». Согласно результатам, комбинация ипилимумаба и ниволумаба дает статистически значимое преимущество по обоим конечным точкам, показателю ответа и общей выживаемости. У большей пропорции пациентов в группе комбинированной терапии наблюдалась стойкая ремиссия, что делает целесообразным их применение в неотобранной группе больных (включая ПКР группы благоприятного прогноза). В группе иммунотерапии были выше показатели качества жизни, связанного со здоровьем, оцениваемые по шкале Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI-19) Национальной всеобъемлющей онкологической сети.

Эксплоративные конечные точки включали результаты у пациентов с ПКР благоприятного прогноза и результаты в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 в опухоли. В популяции благоприятного прогноза показатели ответа составили 29% (95% ДИ 21–38%) и 52% (95% ДИ 43–61%), а медиана ВБП – 15,3 (95% ДИ 9,7–20,3) и 25 месяцев (95% ДИ 20,9 – не достигнуто) для комбинации ниволумаба, ипилимумаба и сунитиниба соответственно (95% ДИ 1,29–3,68). Вследствие эксплоративного характера анализа, небольшого числа пациентов, отсутствия данных по общей выживаемости и предварительных результатов в этой подгруппе в настоящее время нельзя сделать окончательные выводы.

Таблица 7.2. Резюме данных исследования CheckMate 214 [400–402]

	Группа промежуточного и плохого прогноза			Популяция «намерение вылечить» (вторичная конечная точка)		
	Ипилимумаб	Сунитиниб	ОВ	Ипилимумаб/ниволумаб	Сунитиниб	ОВ
N	425	422		550	546	
ОР (95% ДИ)	42 (37–47)	27 (22–31)		39 (35–43)	32 (28–36)	
ВБП (99,1% ДИ)	11,6 (8,5–15,5)	8,4 (7,0–10,8)	0,82 (0,64–1,05)	12,4 (9,9–16,5)	12,3 (9,8–15,2)	0,98 (0,79–1,23*)
ОВ (99,8% ДИ)	Не описано (28,2 – не описано)	26,0 (22 – не описано)	0,63 (0,44–0,82)	Нейтральный эффект (нейтральный эффект – нейтральный эффект)	32,9 (нейтральный эффект – нейтральный эффект)	0,68 (0,49–0,95)

У пациентов с исходной гиперэкспрессией биомаркера PD-L1 в опухоли были выше показатели ответа и ВБП в группе комбинированной терапии, чем в группе сунитиниба (ВБП ОР 0,48; 95% ДИ 0,28–0,82), в отличие от больных с отрицательной экспрессией PD-L1, у которых ВБП была практически сопоставимой (ОР 1,0; 95% ДИ 0,74–1,36). По этой причине биомаркер PD-L1 может выступать в роли прогностического фактора ВБП. Вследствие эксплоративного характера анализа нельзя оценить клиническое значение этих результатов.

Поскольку ни в одной из подгрупп комбинированная иммунотерапия не уступала сунитинибу, а исходы, описываемые пациентами, были выше в группе иммунотерапии, рабочая группа в настоящее время не рекомендует проводить отбор на основании уровня биомаркера PD-L1 (> 1% экспрессии при использовании 288 антител). Необходимо получить больше данных.

На фоне комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом частота токсичности 3–5-й степени составила 15%, а летальных исходов, связанных с лечением, – 1,5%. По этой причине, комбинированную иммунотерапию необходимо проводить в специализированных центрах, в которых многопрофильная команда специалистов обладает опытом назначения иммунной и поддерживающей терапии (УД: 4). Ниволумаб в комбинации с ипилимумабом не рекомендуется применять в рамках других линий терапии.

Пациентам, которые отказались от комбинированной терапии по причине токсичности, не рекомендуется повторно назначать ниволумаб или ипилимумаб без рекомендаций экспертов или многопрофильной команды (УД: 1). Больным, которые не получили полные 4 дозы ипилимумаба вследствие токсичности, можно продолжить монотерапию ниволумабом при условии безопасности и эффективности (УД: 4). Продолжение комбинированной терапии после прогрессирования может быть целесообразным, но требует тщательного наблюдения и рекомендаций многопрофильной команды (УД: 1). Ниволумаб и ипилимумаб не рекомендуется комбинировать с другими препаратами вне рамок клинических исследований.

Кроме того, в следующих исследованиях III фазы изучаются комбинации анти-VEGF препаратов и иммунной терапии:

- Javelin Renal 101 – NCT02684006;
- IMmotion151 – NCT02420821;
- пембролизумаб + акситиниб – NCT02133742;
- леватиниб + эверолимус или пембролизумаб – NCT02811861.

7.4.2.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по иммунотерапии при мПКР

Резюме по данным литературы	УД
ИФН-альфа в режиме монотерапии уступает анти-VEGF терапии или ингибиторам mTOR при мПКР	1b
Монотерапия ИЛ-2 оказывает положительное влияние в отдельных случаях (при хорошем общем состоянии, сПКР и метастазах только в легкие)	2
ИЛ-2 имеет более высокую токсичность, чем с ИФН-альфа	2

Высокодозный ИЛ-2 позволяет добиться длительного полного ответа у небольшого числа больных. В настоящее время не существует клинических факторов или биомаркеров, которые позволяли бы точно прогнозировать стойкий ответ на терапию высокими дозами ИЛ-2	1b
Комбинация бевацизумаба и ИФН-альфа более эффективна, чем монотерапия ИФН-альфа, у пациентов с опухолями благоприятного и промежуточного прогноза, которые ранее не получали лечения	1b
Вакцинационная терапия опухолевым антигеном 5T4 не дает преимуществ в выживаемости по сравнению со стандартной терапией первой линии	1b
Комбинации цитокинов с дополнительной химиотерапией или без нее не улучшает общую выживаемость по сравнению с монотерапией	1b
Ниволумаб превосходит эверолимус по влиянию на общую выживаемость у пациентов, у которых были неэффективны одна или две линии анти-VEGF терапии	1b
Комбинированная терапия ниволумабом и ипилимумабом у пациентов со светлоклеточным мПКР группы промежуточного и плохого прогноза, которые не получали лечения, дает преимущество в выживаемости по сравнению с сунитинибом	1b
Комбинация ниволумаба и ипилимумаба у неотобранных пациентов со светлоклеточным мПКР, которые не получали лечения, в популяции «намерение вылечить» дает преимущество в выживаемости по сравнению с сунитинибом	2b
Поскольку экспрессия PD-L1 в опухоли была эксплоративной конечной точкой, а также вследствие небольшого числа пациентов, отсутствия данных по общей выживаемости и предварительных результатов в этой подгруппе нельзя сделать окончательные выводы	2b
На фоне комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом частота токсичности 3–5-й степени составляет 15%, а летальных исходов, связанных с лечением, – 1,5%	1b

Рекомендации	СР
Пациентам с ПКР группы промежуточного и плохого прогноза, которые не получали лечения, показан ипилимумаб в комбинации с ниволумабом	Сильная
При мПКР после одной или двух линий анти-VEGF терапии рекомендуется применять ниволумаб	Сильная
Монотерапия ИФН-альфа или болюсное введение высоких доз ИЛ-2 не рекомендуется в качестве первой линии терапии мПКР	Слабая
Пациентам с ПКР группы благоприятного и промежуточного прогноза, которые не получали лечения, не показана комбинация бевацизумаба и ИФН-альфа	Слабая
Экспрессия PD-L1 в опухоли не является прогностическим биомаркером	Слабая
Комбинированную терапию ниволумабом и ипилимумабом необходимо проводить в специализированных центрах, в которых многопрофильная команда специалистов обладает опытом назначения иммунной и поддерживающей терапии	Слабая
Пациентам, которые отказались от комбинированной терапии по причине токсичности, не рекомендуется повторно назначать ниволумаб или ипилимумаб без рекомендаций экспертов или многопрофильной команды	Сильная

7.4.3. Таргетная терапия

При спорадическом сПКР накопление HIF из-за инактивации гена VHL приводит к избыточной экспрессии VEGF и тромбоцитарного фактора роста (ТФР), стимулирующих неоангиогенез [374–376]. Этот процесс в значительной мере способствует развитию и прогрессированию ПКР. В настоящее время доступно несколько препаратов таргетного действия, одобренных для применения при мПКР в США и Европе.

В большинстве опубликованных исследований выбирали пациентов с подтипами сПКР, вследствие чего нельзя дать обоснованные рекомендации по лечению несветлоклеточного ПКР.

В большинстве исследований, по результатам которых проводилась регистрация таргетных препаратов, пациентов стратифицировали по модели риска MSKCC [383] (см. табл. 7.1). Поскольку критерии MSKCC (Мотцера) были разработаны в эпоху цитокинов, предложена и валидирована модель IMDC для более точного определения прогноза пациентов, лечение которых проводится в эпоху таргетной терапии. В список факторов риска MKSCC добавлены нейтрофилия и тромбоцитоз, а уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), наоборот, удален из числа прогностических факторов [391].

IMDC недавно опубликовала данные по условной выживаемости, которые можно использовать при консультировании пациентов [406]. Модель риска IMDC прошла валидацию и сравнение с моделью риска Кливлендского клинического фонда (CCF), «французской моделью», моделью MSKCC и моделью Международной рабочей группы по раку почки (IKCWG). Модель IMDC не отличается от других моделей, что указывает на достижение потолка клиническими моделями риска в прогнозировании исходов на основании одних только клинических факторов [407]. MSKCC и IMDC разработали модели для терапии второй линии в эру таргетных препаратов, отчасти на основе своих моделей для терапии первой линии [408].

Таблица 7.2. Медиана общей выживаемости и пациенты, пережившие двухлетний срок и получавшие лечение в эпоху таргетной терапии в соответствии с классификацией групп риска IMDC (на основании публикаций [391, 407])

Модель IMDC	Количество пациентов**		Медиана общей выживаемости, месяцы*	Двухлетняя общая выживаемость (95% ДИ), %**
	n	%		
Благоприятный	157	18	43,2	75% (65–82%)
Средний	440	52	22,5	53% (46–59%)
Плохой	252	30	7,8	7% (2–16%)

* На основании [407].

** На основании [391].

7.4.3.1. Ингибиторы тирозинкиназы

7.4.3.1.1. Сорафениб

Сорафениб – пероральный мультикиназный ингибитор. В исследовании сравнивали эффективность сорафениба и плацебо после прогрессирования на фоне предыдущей системной иммунотерапии или у пациентов, которым невозможно проводить иммунотерапию. В группе сорафениба была выше ВВП [409] (отношение вероятности 0,44; 95% ДИ 0,35–0,55; $p < 0,01$). У пациентов, вначале получавших плацебо, которые были цензурированы при переходе в группу сорафениба, отмечалось улучшение общей выживаемости [410]. В исследовании II фазы у больных, ранее не принимавших препаратов по поводу мПМКР, сорафениб не превосходил по эффективности ИФН-альфа. Во многих рандомизированных исследованиях сорафениб использовали в качестве препарата в контрольной группе при резистентности к сунитинибу при сравнении с акситинибом, довитинибом и темсиролимусом. Ни в одном из этих исследований не выявлено улучшения выживаемости по сравнению с сорафенибом.

7.4.3.1.2. Сунитиниб

Сунитиниб – пероральный ингибитор тирозинкиназы, который обладает противоопухолевой и антиангиогенной активностью. У больных мПМКР, получавших монотерапию сунитинибом в качестве второй линии (после цитокинов), частичный ответ наблюдался в 34–40% случаев, а в 27–29% отсутствовало прогрессирование в течение > 3 месяцев [411]. В исследовании монотерапии сунитинибом в первой линии показано преимущество в ВВП перед ИФН-альфа. Общая выживаемость была выше у пациентов, получавших сунитиниб в течение 26,4 и 21,8 месяца, несмотря на переход между группами [412].

В исследовании EFFECT сравнивали сунитиниб 50 мг/сут (4 недели приема/2 недели перерыва) с непрерывным постоянным приемом сунитиниба 37,5 мг/сут у пациентов со светлоклеточным мПМКР [413]. Медиана времени до прогрессирования при приеме 50 мг сунитиниба были выше, чем в группе 37,5 мг/сут (9,9 и 7,1 месяца). При этом между группами не выявлено различий в общей выживаемости (23,1 месяца по сравнению с 23,5 месяца, $p = 0,615$). Токсичность в обеих группах была сравнимой. Из-за статистически неотличимой, но более длительной медианы до прогрессирования при приеме 50 мг (4 недели приема/2 недели перерыва) авторы рекомендуют использование данного режима. Альтернативная схема (2 недели приема/1 неделя перерыва) используется в случае развития токсичности, хотя в настоящее время отсутствуют данные в поддержку такого подхода [414].

7.4.3.1.3. Пазопаниб

Пазопаниб – пероральный ингибитор ангиогенеза. В сравнительном исследовании пазопаниба и плацебо у пациентов, не получавших медикаментозного лечения, и пациентов, получавших цитокины, показано статистически значимое улучшение ВВП и ответа опухоли [386]. Медиана ВВП при сравнении пазопаниба и плацебо составила:

- 9,2 против 4,2 месяца в общей популяции;
- 11,1 против 2,8 месяца у пациентов, ранее не получавших лечения;
- 7,4 против 4,2 месяца у больных, ранее получавших цитокины.

В исследовании, в котором сравнивали пазопаниб и сунитиниб (COMPARZ), установлено, что пазопаниб может быть еще одним препаратом для первой линии лечения. По результатам, в группе пазопаниба показатели ВВП и общей выживаемости не уступали таковым в группе сунитиниба. У этих двух препаратов разные профили токсичности [416], при этом качество жизни лучше при приеме пазопаниба. В другом исследовании (PISCES) пациенты чаще предпочитали пазопаниб сунитинибу (70% и 22%, $p < 0,05$) из-за симптоматической токсичности [417]. Оба исследования имеют ограничения в том, что в них сравнивали периодическую терапию (сунитиниб) и непрерывный прием препарата (пазопаниб).

7.4.3.1.4. Акситиниб

Акситиниб – пероральный селективный ингибитор VEGFR-1, -2 и -3. Акситиниб оценивали в качестве препарата второй линии терапии. В исследовании AXIS акситиниб сравнивали с сорафенибом у пациентов, у которых была неэффективной терапия цитокинами или таргетными препаратами (в основном сунитинибом) [418].

Общая медиана ВВП была выше в группе акситиниба. Различие было максимальным у пациентов, ранее получавших терапию цитокинами. В подгруппе больных, которые получали в качестве препарата первой линии сунитиниб, показатели ВВП были выше для акситиниба (4,8 и 3,4 месяца). В группе акситиниба чаще наблюдалась токсичность < 3-й степени, включая диарею (11%), артериальную гипертензию (16%) и слабость (11%). Среди всех уровней токсичности тошноту отмечали 32%, рвоту – 24% и астению – 21% пациентов. Общая выживаемость была вторичной конечной точкой в исследовании, в котором не допускался переход между группами. Окончательный анализ общей выживаемости не показал различий между акситинибом и сорафенибом [419, 420].

В рандомизированном исследовании III фазы, в котором акситиниб сравнивали с сорафенибом у пациентов с сПКР, не получавших ранее терапии, медиана ВВП статистически значимо не отличалась между группами [421]. По результатам этого исследования акситиниб не был одобрен в качестве препарата первой линии.

7.4.3.1.5. Кабозантиниб

Кабозантиниб – пероральный ингибитор тирозинкиназ, включая MET, VEGF и AXL. Кабозантиниб оценивали в исследовании I фазы у пациентов с ПКР, резистентным к ингибиторам VEGF и mTOR. Результаты показали хорошие показатели объективного ответа и контроля над заболеванием [192]. На основании этих данных было проведено рандомизированное исследование III фазы, в котором сравнивали кабозантиниб и эверолимус у пациентов с сПКР, ранее получавших одну или более линий анти-VEGF терапии (METEOR) [75]. В группе кабозантиниба отмечалось увеличение ВВП на 42% по сравнению с эверолимусом у больных, у которых была неэффективна анти-VEGF терапия (отношение вероятности 0,58; 95% ДИ 0,45–0,75) [75] (УД: 1b). Медиана ВВП в группе кабозантиниба составила 7,4 месяца (95% ДИ 5,6–9,1) по сравнению с 3,8 месяца в группе эверолимуса (95% ДИ 3,7–5,4). Исследование включало 658 пациентов, хотя ВВП оценивали только у первых 375 больных. Медиана общей выживаемости у пациентов с ПКР, резистентных к анти-VEGF терапии, составила 21,4 месяца (95% ДИ 18,7 – не достижимо) в группе кабозантиниба и 16,5 месяца (95% ДИ 14,7–18,8) в группе эверолимуса. Отношение риска летального исхода составило 0,66 (95% ДИ 0,53–0,83; $p = 0,0003$) [422]. У 74% пациентов, получавших кабозантиниб, развились нежелательные явления 3-й или 4-й степени по сравнению с 65% в группе эверолимуса. При появлении нежелательных явлений проводилось снижение дозы: в группе кабозантиниба ее снизили у 60% больных. Показатели отказа от терапии из-за токсичности не отличались между группами. Исследование включало 16% пациентов группы плохого прогноза по шкале MSKCC.

В исследовании II фазы Alliance A031203 CABOSUN, в котором сравнивали кабозантиниб и сунитиниб в рамках первой линии терапии у пациентов с ПКР группы промежуточного и плохого прогноза, показано преимущество кабозантиниба по показателям ответа и ВВП, но не общей выживаемости [423]. По сравнению с сунитинибом на фоне приема кабозантиниба статистически значимо увеличилась медиана ВВП (8,2 и 5,6 месяца) и на 34% снизились показатели прогрессирования или летального исхода (скорректированное ОР 0,66; 95% ДИ 0,46–0,95, односторонний $p = 0,012$). Показатели объективного ответа для кабозантиниба составили 46% (95% ДИ 34–57) по сравнению с 18% для сунитиниба (95% ДИ 10–28). В обеих группах была сопоставима частота нежелательных явлений 3–4-й степени, связанных с любыми причинами. Вследствие ограничений статистического анализа в исследовании уровень доказательности данных ниже, чем для других применяемых препаратов.

7.4.3.1.6. Ленватиниб

Ленватиниб представляет собой пероральный многоцелевой ингибитор тирозинкиназ VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3, с ингибиторной активностью против рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4), рецептора тромбоцитарного фактора роста альфа (PDGFR α), перестроенного во время трансфекции (RET), и рецептора к фактору стволовых клеток (KIT). В недавно опубликованном рандомизированном исследовании II фазы сравнивали комбинацию ленватиниба с эверолимусом и монотерапию этими препаратами (результаты представлены в разделе 7.4.6.1.1.5).

7.4.3.1.7. Тивозаниб

Тивозаниб представляет собой сильный и селективный ингибитор тирозинкиназ VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3, который сравнивали с сорафенибом в рамках первой линии таргетной терапии у пациентов с мПМКР в рандомизированном исследовании III фазы [424]. Тивозаниб одобрен Европейским медицинским агентством для первой линии терапии мПМКР, и его можно назначать в странах Европейского союза. Рабочая группа признает, что он уступает другим ингибиторам тирозинкиназ вследствие отсутствия результатов других рандомизированных исследований. Вместо тивозаниба следует использовать другие препараты.

7.4.4. *Моноклональные антитела против циркулирующего VEGF*

7.4.4.1. *Монотерапия бевацизумабом и бевацизумабом + интерферон альфа*

Бевацизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело. В исследовании AVOREN сравнивали бевацизумаб + ИФН-альфа с монотерапией ИФН-альфа [387]. Общая частота ответа была выше в группе комбинированной терапии. Медиана ВВП увеличилась с 5,4 месяца в группе монотерапии ИФН-альфа до 10,2 месяца в группе комбинированного лечения, хотя у пациентов плохого прогноза по шкале MSKCC преимущества не наблюдалось. Медиана общей выживаемости в исследовании AVOREN, в котором допускался переход после прогрессирования, была сопоставимой в обеих группах (23,3 и 21,3 месяца) [425].

В аналогичном исследовании CALGB90206 [426, 427], в котором сравнивали эффективность бевацизумаба + ИФН-альфа и монотерапии ИФН-альфа, медиана ВВП была выше в группе комбинированной терапии, как и частота общего ответа. Общая токсичность была выше для бевацизумаба + ИФН-альфа, при этом значительно чаще встречались артериальная гипертензия III степени, анорексия, утомляемость и протеинурия.

7.4.5. *Ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих*

7.4.5.1. *Темсиролимус*

Темсиролимус – пероральный ингибитор mTOR [428]. Пациенты с модифицированным мПМКР плохого прогноза были рандомизированы в исследовании NCT00065468 в группу первой линии терапии темсиролимусом, или монотерапии ИФН-альфа, или комбинации этих препаратов [362]. Медиана общей выживаемости была выше в группе темсиролимуса, однако в группе темсиролимуса + ИФН-альфа она не превосходила показатели монотерапии ИФН-альфа [389]. В группе ИФН-альфа отмечалась выраженная токсичность, что отчасти связано с высокими дозами препарата. В исследовании INTORSECT сравнивали темсиролимус и сорафениб у пациентов, у которых был неэффективен сунитиниб. Хотя не наблюдалось различий в ВВП, в группе сорафениба показано преимущество в общей выживаемости [429]. На основании этих результатов темсиролимус не рекомендуется пациентам с ПКР, рефрактерным к VEGF-ингибиторам тирозинкиназ.

7.4.5.2. *Эверолимус*

Эверолимус – пероральный ингибитор mTOR, который зарегистрирован для лечения ПКР, резистентного к анти-VEGF терапии. В исследовании RECORD сравнивали эверолимус в комбинации с наилучшей поддерживающей терапией и плацебо в комбинации с таким же лечением у пациентов, у которых была неэффективна анти-VEGF терапия (или у тех, кто ранее не смог перенести таргетную анти-VEGF терапию) [430]. Медиана ВВП составила 4,0 месяца в группе эверолимуса и 1,9 месяца в группе плацебо [430]. В окончательном анализе исследования этот показатель составил 4,9 месяца (отношение вероятности 0,33) [431]. В анализе подгрупп больных, которые получали только одну линию анти-VEGF терапии, ВВП составила 5,4 месяца [432]. Эта подгруппа включала больше пациентов, которые скорее не могли перенести первую линию терапии, чем больных с прогрессированием ПКР (ВВП также достигла 5,4 месяца) [433]. В исследовании RECORD-1 были включены пациенты, которым ранее проводилось несколько линий таргетной анти-VEGF терапии и которые получали эверолимус в качестве терапии третьей и четвертой линий [430].

Результаты рандомизированного исследования II фазы (RECORD-3) по последовательному применению сунитиниба и эверолимуса в качестве первой и второй линий (и наоборот), в которое вошли больные с мПКР, не получавшие лечения, показали более высокую медиану ВБП в группе первой линии терапии сунитинибом [434]. Первичной конечной точкой исследования было подтвердить не меньшую эффективность эверолимуса в качестве препарата первой линии. Большое количество пациентов, которые перешли между группами, не получали дальнейшего планируемого лечения, что делает последующий анализ сложным и недостаточно статистически мощным.

7.4.6. Стратегии лечения

7.4.6.1. Лечение пациентов со светлоклеточным мПКР, ранее не получавших лечения

Комбинация ниволумаба и ипилимумаба является стандартом лечения пациентов с мПКР группы промежуточного и плохого прогноза (рис. 7.1). Если эти препараты противопоказаны или не доступны, альтернативными вариантами являются сунитиниб, пазопаниб и кабозантиниб. Учитывая, что пазопаниб не уступает по эффективности сунитинибу (COMPARZ), он также включен в рекомендации для этой подгруппы больных. Сунитиниб и пазопаниб остаются предпочтительными препаратами для группы благоприятного прогноза. В основных исследованиях показано, что бевацизумаб + ИФН-альфа являются еще одним вариантом терапии первой линии у пациентов со светлоклеточным мПКР группы хорошего и промежуточного прогноза, которые ранее не получали таргетной терапии. В литературе не опубликовано сравнительных данных с комбинацией ниволумаба и ипилимумаба. Кроме того, отсутствуют данные по последующей терапии. Это относится и к темсиролимусу в группе плохого прогноза. По этой причине целесообразно использовать сунитиниб или пазопаниб, которые изучали в пилотных исследованиях во всех трех группах риска, если ниволумаб в комбинации с ипилимумабом противопоказаны или не доступны.

В недавно проведенном исследовании II фазы, в котором сравнивали кабозантиниб и сунитиниб у пациентов с ПКР промежуточного и плохого прогноза, показано превосходство кабозантиниба по влиянию на показатели ответа и ВБП, но не на общую выживаемость [423]. Эти данные свидетельствуют об эффективности кабозантиниба, но в отсутствие результатов рандомизированных исследований III фазы его нельзя рекомендовать в качестве предпочтительного варианта над анти-VEGF терапией, например сунитинибом или пазопанибом.

7.4.6.1.1. Выбор последовательности таргетной терапии

При мПКР описано последовательное назначение таргетных препаратов, которое позволяет улучшить результаты лечения [424]. Ниволумаб в комбинации с ипилимумабом стал новым стандартом терапии первой линии. Его влияние на эффективность последующей терапии не установлено, хотя в исследовании CheckMate 214 общая выживаемость в группе ниволумаба в комбинации с ипилимумабом была выше, чем можно было бы предположить по ВБП, что свидетельствует о хорошем эффекте последующих препаратов. Рекомендации рабочей группы представлены в разделе 7.6.4.3. Уровень доказательности остается низким вследствие недостатка данных.

В проспективных исследованиях не изучалось лечение пациентов с ПКР, рефрактерным к комбинации ниволумаба и ипилимумаба в рамках первой линии терапии. Тем не менее при прогрессировании заболевания на фоне комбинированной терапии необходимо последовательно назначать таргетные препараты (рис. 7.1). Анти-VEGF терапия имеет наиболее сильную доказательную базу при метастатическом ПКР [435], поэтому лечение следует начинать именно с этих препаратов.

Рабочая группа не может определить, какие анти-VEFG препараты необходимо использовать. Акситиниб положительно влияет на ВБП при ПКР, резистентном к анти-VEGF терапии и цитокинам [436]. Эффективность кабозантиниба у больных мПКР показана в различных условиях, включая влияние на общую выживаемость [418]. Сунитиниб и пазопаниб были стандартом первой линии анти-VEGF терапии в общей популяции пациентов, и их использование является целесообразным [437]. Тивозаниб, сорафениб и бевацизумаб/интерферон имеют более низкую эффективность и широко не применяются [435]. Рабочая группа не рекомендует использовать ингибиторы mTOR, кроме случаев, когда противопоказана анти-VEGF терапия, которая обладает более высокой эффективностью при мПКР [435].

Комбинация бевацизумаба и интерферона-альфа является повторной попыткой иммунной терапии, и необходимо получить больше данных, чтобы дать рекомендации [75]. Выбор препаратов для третьей линии терапии, после ниволумаба в комбинации с ипилимумабом и последующей анти-VEFG терапией, не определен. Рабочая группа рекомендует использовать другие препараты, одобренные при ПКР, резистентном к анти-VEGF терапии, за исключением повторного назначения ниволумаба. Кабозантиниб является единственным препаратом, для которого показано преимущество в выживаемости в рандомизированном исследовании III фазы при ПКР, рефрактерном

к анти-VEGF терапии, и его назначение остается приоритетным [418]. Акситиниб положительно влияет на ВВП при ПКР, резистентном к анти-VEGF терапии. Сорафениб и эверолимус уступают по эффективности другим препаратам при ПКР, резистентном к анти-VEGF терапии, и не являются препаратами выбора [435]. Несмотря на то что ленватиниб и эверолимус получили одобрение к применению на основании результатов рандомизированного исследования II фазы, они представляют собой хорошую альтернативу [387].

В настоящее время отсутствуют данные по последовательности применения иммунных препаратов, и это является задачей клинических исследований. По мнению рабочей группы, пациенты должны получать отдельные ингибиторы иммунных контрольных точек только один раз. Не рекомендуется повторно использовать ниволумаб или комбинацию ипилимумаба и ниволумаба. Хотя получены перспективные данные по комбинации анти-VEGF терапии и иммунных препаратов, чтобы дать рекомендации, необходимо провести рандомизированные исследования.

7.4.6.2. Несветлоклеточный ПКР

К настоящему времени не проводилось исследований III фазы по лечению пациентов с несветлоклеточным ПКР. Программы расширенного доступа и анализы в подгруппах исследований ПКР свидетельствуют о более низкой эффективности таргетных препаратов, чем у пациентов с сПКР. В исследованиях таргетной терапии при несветлоклеточном ПКР оценивали темсиролимус, эверолимус, сорафениб и сунитиниб [389, 438–440].

Наиболее распространенным подтипом несветлоклеточного типа рака является папиллярный ПКР 1-го и 2-го типов, но для этого подтипа недостает проспективных рандомизированных исследований. Есть небольшое количество данных в одногрупповых исследованиях по сунитинибу и эверолимусу [440–443]. В исследовании обоих типов папиллярного ПКР, для лечения которого использовался эверолимус (RAPTOR) [443], медиана ВВП составила 3,7 месяца в популяции предложенного лечения, а медиана ОВ – 21,0 месяца.

В другом исследовании изучали форетиниб (ингибитор MET/VEGFR2 двойного действия) у пациентов с пПКР. Токсичность была приемлемой при высоких показателях ответа у больных с наследственными мутациями MET [444]. Однако рандомизированное исследование II фазы, в котором сравнивали эверолимус и сунитиниб (ESPN) у 73 пациентов с несветлоклеточным мПКР (27 больных с пПКР) с возможностью перехода между группами, было прекращено после анализа целесообразности в отношении ВВП и ОВ [445]. Окончательные результаты исследования представлены на ежегодном конгрессе Американского общества клинической онкологии 2014 г., и они показали статистически незначимую тенденцию в пользу сунитиниба (6,1 и 4,1 месяца). На основании систематического обзора, который включал анализ подгрупп исследований ESPN, RECORD-3 и другого исследования II фазы (ASPEN), сунитиниб и эверолимус остаются вариантами в этой группе пациентов, с предпочтением сунитиниба [8, 157, 446]. Если это возможно, пациентов с несветлоклеточным мПКР необходимо лечить в рамках клинических исследований.

Рак собирательных канальцев устойчив к системной терапии. Для данной подгруппы пациентов не хватает данных в поддержку какого-либо вида терапии. Получены ограниченные данные об эффективности таргетной терапии при других гистологических вариантах, таких как хромофобные опухоли [389, 438].

Группа благоприятного прогноза	Сунитиниб или пазопаниб	Кабозантиниб или ниволумаб	Кабозантиниб или ниволумаб
Группа промежуточного и плохого прогноза	Ипилимумаб/ ниволумаб	Кабозантиниб или анти-VEGF терапия	Кабозантиниб или альтернативный таргетный препарат
	Кабозантиниб, сунитиниб или пазопаниб*	Анти-VEGF терапия или ниволумаб	Альтернативный таргетный препарат или ниволумаб
	Рамками обведены препараты, по которым даны сильные рекомендации		

* Пазопаниб показан только в группе промежуточного прогноза

Рис. 7.1. Обновленные рекомендации по терапии первой линии у пациентов с метастатическим сПКР

7.4.6.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по системной терапии мПКР

Резюме по данным литературы	УД
Анти-VEGF препараты повышают ВВП и/или общую выживаемость в качестве препаратов первой и второй линий терапии светлоклеточного мПКР	1b
Кабозантиниб превосходит сунитиниб по влиянию на ВВП, но не общую выживаемость, у пациентов с сПКР группы промежуточного и плохого прогноза, которые не получали лечения	2a
Тивозаниб недавно одобрен к применению, но, по опубликованным данным, уступает по эффективности другим препаратам	3
Акситиниб имеет доказанную эффективность и преимущество в ВВП над сорафенибом в качестве препарата второй линии при неэффективности цитокинов и анти-VEGF терапии	1b
Сунитиниб более эффективен, чем ИФН-альфа, у пациентов, не получавших ранее системной терапии	1b
Комбинацию бевацизумаба и ИФН-альфа не сравнивали с комбинацией ниволумаба и ипилимумаба в рамках терапии первой линии, и в литературе нет данных по последующей терапии	3
Пазопаниб превосходит по эффективности плацебо у пациентов с мПКР, которые не получали системной терапии, и тех, кому проводилось лечение цитокинами	1b
У пациентов со светлоклеточным мПКР пазопаниб не уступает по эффективности сунитинибу	1b
Монотерапия темсиролимусом продлевает общую выживаемость в сравнении с ИФН-альфа у пациентов с мПКР группы плохого прогноза	1b
Темсиролимус не сравнивали с комбинацией ниволумаба и ипилимумаба в рамках терапии первой линии, и в литературе нет данных по последующей терапии	3
Кабозантиниб превосходит эверолимус по ВВП у пациентов, ранее получавших одну и более линий анти-VEGF терапии	1b
Эверолимус продлевает ВВП по сравнению с плацебо у пациентов, которые не смогли перенести анти-VEGF терапию или она была неэффективной	1b
Сорафениб обладает широким спектром активности в разных группах пациентов со светлоклеточным раком, которые ранее получали лечение цитокинами или таргетными препаратами. Он уступает акситинибу у больных, которым ранее проводилась терапия сунитинибом или цитокинами	4
Ингибиторы mTOR (эверолимус и темсиролимус) и анти-VEGF препараты (сунитиниб или сорафениб) имеют ограниченную эффективность при несветлоклеточном ПКР. Сунитиниб статистически незначимо превосходит эверолимус по онкологическим результатам	2a
Ленватиниб в комбинации с эверолимусом несколько превосходит монотерапию эверолимусом по ВВП	2a

Рекомендации	СР
При метастатическом сПКР в качестве препаратов первой линии для пациентов группы благоприятного прогноза по IMDC в качестве первой линии рекомендуются сунитиниб и пазопаниб	Сильная
Для лечения пациентов с метастатическим сПКР группы промежуточного и плохого прогноза, которые не получали лечения, показан кабозантиниб	Слабая
Пациентам с ПКР группы благоприятного и промежуточного прогноза в качестве первой линии терапии не рекомендуются бевацизумаб и ИФН-альфа	Слабая
Тивозаниб не показан для лечения пациентов с метастатическим сПКР, которые не получали лечения	Слабая
Пациентам с сПКР группы плохого прогноза в качестве первой линии не показан темсиролимус	Слабая
Пациентам с ПКР, резистентным к комбинации ниволумаба и ипилимумаба, в рамках второй линии терапии показана анти-VEGF терапия	Слабая
При метастатическом сПКР после одной или двух линий анти-VEGF терапии рекомендуется кабозантиниб	Сильная
При неэффективности анти-VEGF терапии, когда ниволумаб или кабозантиниб не доступны, не переносятся или к ним имеются противопоказания, пациентам с сПКР рекомендуется назначать акситиниб, эверолимус или ленватиниб в комбинации с эверолимусом	Сильная
При метастатическом ПКР таргетные препараты необходимо назначать последовательно	Сильная
При несветлоклеточном ПКР в качестве препарата первой линии терапии рекомендуется сунитиниб	Слабая
Сорафениб не показан в рамках первой или второй линии терапии мПКР	Слабая

7.5. Рецидив ПКР

7.5.1. Введение

Местный рецидив может развиваться после радикальной нефрэктомии, резекции почки и термальной абляции. Рецидив после органосохраняющего лечения может быть интратренальным и/или регионарным, например опухолевый тромб в вене или метастазы в забрюшинные лимфоузлы. Оба варианта рассматриваются как локорегионарный рецидив. Показатели рецидива после резекции почки по поводу ПКР стадии pT1 составляют 2,2%, и в таких случаях, как правило, проводится хирургическое лечение в зависимости от объема рецидивного очага [447]. Частота локорегионарных рецидивов после термальной абляции (интратренальных и регионарных) достигает 12% [448]. При интратренальном рецидиве обычно рекомендуется повторная абляция опухоли, однако к настоящему времени неизвестно, какое из спасительных вмешательств является наиболее эффективной альтернативой нефрэктомии. Ипсилатеральный периренальный рецидив после радикальной нефрэктомии, резекции и термальной абляции может проявляться в виде рецидива в почечной ямке, почечной вене, ипсилатеральном надпочечнике, регионарных ЛУ или в виде внутривенного рецидива. В большинстве исследований, посвященных онкологической эффективности хирургического лечения рецидива, не описывалась точная локализация, а скорее использовался термин «местный рецидив», включающий все возможные варианты. Напротив, местный рецидив после нефрэктомии определяется как появление рецидива в почечной ямке и встречается редко. Рецидив опухоли в регионарных ЛУ или ипсилатеральном надпочечнике следует относить к метастазам. Вследствие этого в таких исследованиях редко описывается эффективность лимфодиссекции или адреналэктомии для оценки роли метастазэктомии (см. раздел 7.3). Различные определения местного рецидива приводят к появлению различных когорт пациентов, что ограничивает возможность интерпретировать данные по эффективности хирургического и системного лечения.

В 2009 г. опубликованы результаты самого крупного исследования по лечению изолированного рецидива [449]. Из 2945 пациентов, которым проводилась нефрэктомия, авторы диагностировали 54 изолированных рецидива в почечной ямке. Следует отметить, что эти показатели включали метастазы в ипсилатеральный надпочечник и лимфоузлы. Кроме этой публикации, в литературе имеются исключительно ретроспективные данные несравнительных исследований, и все они свидетельствуют о том, что агрессивное местное лечение дает длительный контроль и повышает выживаемость. Неблагоприятные прогностические факторы включают положительный хирургический край после резекции, размер рецидивного очага, саркоматоидные характеристики опухоли и короткий интервал между лечением первичной опухоли и развитием рецидива [449]. Если полное удаление очага технически невозможно из-за сопутствующих заболеваний или прорастания опухоли, рекомендуется паллиативное лечение, включая лучевую терапию для купирования боли и/или профилактики местных осложнений (см. разделы 7.3 и 7.4).

7.5.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по местнораспространенному/метастатическому ПКР

Резюме по данным литературы	УД
Изолированный рецидив в почечном ложе встречается редко	3
Хирургическое лечение местного рецидива у пациентов без саркоматоидных характеристик опухоли дает длительный местный контроль и повышает выживаемость	3

Рекомендации	СР
При местном рецидиве и операбельности опухоли можно предложить хирургическое лечение	Слабая

8. НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ПКР

8.1. Введение

Динамическое наблюдение после хирургического лечения позволяет оценить или выявить:

- послеоперационные осложнения;
- функцию почек;
- местный рецидив;
- рецидив в контралатеральной почке;
- появление метастазов.

В настоящее время не достигнуто консенсуса по наблюдению после лечения ПКР, и в литературе нет данных о том, что раннее выявление рецидивов улучшает выживаемость по сравнению с поздним. Интенсивное рентгенологическое обследование не является необходимым для всех пациентов. Однако наблюдение имеет важное значение для того, чтобы увеличить объем информации по ПКР, и урологи должны проводить его и записывать время, прошедшее до наступления рецидива или развития метастазов. Результаты хирургического лечения опухолей стадии T1a и опухолей низкой степени злокачественности почти всегда очень хорошие. Поэтому целесообразно выбирать схему наблюдения в зависимости от риска рецидива и метастазирования. Хотя рандомизированные исследования не проводились, опубликованы результаты крупных исследований, в которых изучали прогностические факторы с длительным периодом наблюдения [38, 450, 451] (УД: 4). В одном исследовании показано преимущество в общей выживаемости у пациентов, которым проводилось структурированное наблюдение, по сравнению с контрольной группой [452].

Недавно предложен индивидуализированный, основанный на риске подход к наблюдению пациентов с ПКР. Авторы использовали модель конкурирующих рисков, которая включала возраст, морфологическую стадию, локализацию рецидива и сопутствующие заболевания, чтобы рассчитать, не превышает ли риск летального исхода по другим причинам риск смерти от рецидива ПКР [453]. Например, при низкой стадии заболевания, но показателе индекса Чарльсона > 2 баллов риск летального исхода по другим причинам превышает риск смерти от местного рецидива уже через месяц после операции вне зависимости от возраста.

Функцию почек оценивают путем определения уровня креатинина и рассчитанной СКФ. При нарушении функции почек до или после операции необходимо в течение длительного времени повторно определять показатель СКФ. Функцию почек [454, 455] и неонкологическую выживаемость [217, 218, 456] можно оптимизировать путем выполнения резекции почки всегда, когда это возможно, при опухолях стадии T1 и T2 [457] (УД: 3). Местный рецидив после резекции почки встречается редко, но важно выявлять его на ранней стадии, поскольку наиболее эффективным методом лечения является циторедуктивная операция [458, 459]. Рецидив в контралатеральной почке также встречается редко и может быть связан с положительным хирургическим краем, мультифокальным ростом и высокой степенью злокачественности [460] (УД: 3). Основной целью наблюдения является раннее выявление метастазов или местного рецидива. В случае метастазирования расширенный рост опухоли может ограничить возможность удаления, которое считается стандартным методом при резецируемых и предпочтительно одиночных очагах. Кроме того, ранняя диагностика рецидива повышает эффективность системной терапии, если объем опухолевой ткани небольшой.

8.2. Каким образом, кого и когда обследовать?

- Рентгенография органов грудной клетки и УЗИ имеют низкую чувствительность в выявлении небольших метастазов. По данным сравнительных исследований с гистологическим подтверждением, рентгенография уступает по чувствительности КТ [461–463].
- Эти методы не рекомендуются для наблюдения [464].
- При наличии опухолей низкого риска следует адаптировать интервалы наблюдения с учетом лучевой нагрузки и пользы. Для уменьшения лучевой нагрузки можно использовать МРТ.
- При среднем или высоком риске рецидива методом выбора является КТ органов грудной клетки и брюшной полости.
- Наблюдение должно включать клиническую оценку функции почек и сердечно-сосудистых факторов риска.
- Позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и ПЭТ-КТ, а также остеосцинтиграфию не рекомендуется использовать при наблюдении пациентов с ПКР, учитывая их ограниченную специфичность и чувствительность.
- У пациентов с СКФ > 20 мл/мин и ХБП риск острой почечной недостаточности практически равен нулю [465].

В настоящее время сохраняются противоречия по оптимальной длительности наблюдения. Ряд специалистов возражают, что использование методов визуализации после 5 лет экономически неэффективно; однако поздние метастазы с большей вероятностью являются одиночными, и в таких случаях требуется более агрессивное лечение. Кроме того, при развитии опухоли в контралатеральной почке можно проводить органосохраняющие вмешательства, если образование диагностировано на ранней стадии. При размере опухоли менее 4 см после резекции почки и радикальной нефрэктомии наблюдается сопоставимая частота рецидивов во время наблюдения [466] (УД: 3). Ряд авторов [203, 205, 467, 468] разработали балльные системы и номограммы для количественного определения вероятности

риска рецидива, метастазов и последующей смерти пациента. Эти системы сравнивались и проходили валидацию [469] (УД: 2). С учетом прогностических факторов предложено несколько режимов наблюдения в зависимости от стадии заболевания [470, 471], но в них не включены методы абляции. Послеоперационные номограммы позволяют оценить вероятность пятилетней выживаемости без рецидива [200]. Совсем недавно опубликована и прошла валидацию дооперационная прогностическая модель, основанная на возрасте, симптомах и стадии TNM [209] (УД: 3).

В настоящее время необходим алгоритм наблюдения пациентов с ПКР, в котором бы учитывалась не только группа риска, но также и эффективность проведенного лечения (табл. 8.1). Эти прогностические системы можно использовать для адаптации схемы наблюдения в соответствии с предполагаемым риском рецидива. Номограммы являются наиболее эффективным способом определения группы плохого прогноза.

Результаты исследований по адьювантной терапии, как правило, основаны на интегрированной системе стадирования Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе (UISS), что делает ее наиболее часто применяемой и валидированной системой [183, 472].

Таблица 8.1. Предлагаемый алгоритм наблюдения после лечения ПКР с учетом профиля риска и эффективности лечения

Профиль риска	6 месяцев	1 год	2 года	3 года	Более 3 лет
Низкий	УЗИ	КТ	УЗИ	КТ	КТ 1 раз в 2 года; информировать, что риск рецидива составляет около 10%
Промежуточный/ высокий	КТ	КТ	КТ	КТ	КТ 1 раз в 2 года

Примечание. КТ – компьютерная томография органов грудной клетки и органов брюшной полости; в качестве альтернативы показана магнитно-резонансная томография органов брюшной полости; УЗИ – ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек и почечного ложа.

8.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению после радикальной нефрэктомии, резекции почки или абляции ПКР

Резюме по данным литературы	УД
Целью наблюдения является выявление местного рецидива или метастазирования на той стадии, когда эффективно хирургическое вмешательство	4
Риск рецидива выше после резекции почки по поводу ПКР размером > 7 см, а также при положительном хирургическом крае	3
У пациентов, которым проводится наблюдение, общая выживаемость выше, чем у больных, которые не наблюдаются	3
Повторное выполнение КТ не влияет на функцию почек у пациентов с хронической болезнью почек	3

Рекомендации	СР
Наблюдение после лечения ПКР основано на риске рецидива	Сильная
При выполнении резекции почки при более крупных опухолях (> 7 см) или положительном хирургическом крае наблюдение должно быть более интенсивным	Слабая
Стратификация по риску основана на доступных системах классификации, включая интегрированную шкалу оценки риска Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе (http://urology.ucla.edu/body.cfm?id=443)	Сильная

8.4. Исследовательские приоритеты

В настоящее время имеется явная потребность в исследованиях для определения того, может ли наблюдение оптимизировать выживаемость пациентов. Необходимо получить дополнительную информацию, в какой момент времени контрольное обследование имеет наибольшие шансы выявить рецидив. Для определения риска развития рецидива со временем следует оценивать прогностические маркеры во время операции.

9. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания)

10. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по почечно-клеточному раку представили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте Европейской ассоциации урологов: <http://www.uroweb.org/guidelines/>. Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке EAU. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. EAU – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций EAU не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

11. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ

Формат, по которому необходимо цитировать рекомендации EAU, варьирует в зависимости от типа журнала. Соответственно могут отличаться количество авторов или, например, данные об издателе, местоположении или номере ISBN.

Ссылка на полную версию рекомендации оформляется следующим образом:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1.

Если требуется издатель и/или местоположение:

EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:

Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

