



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ
ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению
рака почки**

**Утверждено
на Заседании правления Ассоциации онкологов России**

Москва 2014

Коллектив авторов (в алфавитном порядке):
Алексеев Б.Я., Волкова М.И., Калпинский А.С., Каприн А.Д., Матвеев В.Б.,
Носов Д.А.

Эпидемиология.

Почечно-клеточный рак (ПКР) – одно из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний. Ежегодно в мире выявляют около 210 000 новых случаев ПКР, что составляет около 2% в структуре онкологической заболеваемости, причем две трети больных выявляют в развитых странах.

В России в 2011 г. выявлено 19657 больных со злокачественными новообразованиями почки. В структуре злокачественных новообразований ПКР составляет 4,5% у мужчин и 3% у женщин. По темпам прироста онкологической заболеваемости за период с 2001 по 2011 год ПКР устойчиво занимает одно из ведущих мест (31,81 %). Средний возраст больных ПКР составил 61,4года (60,4 лет у мужчин и 62,7 года у женщин). Стандартизованный показатель заболеваемости населения России злокачественными опухолями почки составил 9,06 на 100.000 населения. Рост заболеваемости ПКР обусловлен как истинными причинами, так и улучшением ранней диагностики. В настоящее время в 25–40% заболевание выявляют случайно при профилактическом обследовании.

Несмотря на улучшение методов диагностики данной патологии, высокую частоту (40–60%) локализованного ПКР, у 25–30% больных ПКР при первичном обследовании выявляют отдаленные метастазы. Таким образом, заболеваемость запущенными формами и смертность от ПКР в России остаются высокими. Так, в 2011 году в России от ПКР умерло 8561 человек, что составило 2,96% в структуре смертности от злокачественных новообразований. Стандартизованный показатель смертности населения России от злокачественных опухолей почки составил – 3,59 на 100 000 населения.

Факторы риска

Наследственные:

- Семейный анамнез (риск возрастает вдвое при наличии одного родственника первой линии, у которого диагностирован ПКР).
- Синдром фон Хиппеля–Линдау (von Hippel-Lindau).
- Половая принадлежность (чаще болеют мужчины, чем женщины; соотношение 1,5 : 1).

Другие факторы (приобретенные):

- Курение.
- Ожирение.

Таблица 3

Рекомендации по профилактике ПКР

Рекомендация	СР
Наиболее важными мерами первичной профилактики ПКР являются отказ от курения и борьба с ожирением.	В

Диагностика

Симптомы

В большинстве случаев ПКР протекает бессимптомно. Клинические проявления возникают в основном на поздней стадии. Симптомы ПКР делятся на ренальные и экстраренальные.

Ренальные симптомы образуют классическую триаду (гематурия, боль, пальпируемое образование в подреберье) и наблюдаются лишь у 6-10% больных и свидетельствуют об агрессивном гистологическом варианте и распространенной стадии ПКР.

- **Тотальная безболевая макрогематурия** – может внезапно возникать и прекращаться
- **Пальпируемое образование в подреберье** – как правило, свидетельствует о запущенности опухолевого процесса и может стать первым симптомом заболевания у 12-15 % больных на момент установления диагноза. При локализации новообразования в верхнем сегменте почки и смещении ее книзу может пальпироваться неизменный нижний сегмент.
- **Боль** в подреберье и/или поясничной области.

Экстраренальные симптомы:

- **Варикоцеле** встречается у 3,3% мужчин и обусловлено сдавлением яичковой вены опухолью или ее перегибом вследствие смещения почки книзу. При опухолевой инвазии или тромбозе яичковой вены варикоцеле наблюдается как в орто-, так и в клиностазе. Появление варикоцеле в зрелом возрасте, а также развитие варикоцеле слева позволяют заподозрить опухоль почки.
- **Синдром сдавления нижней полой вены (НПВ)** – отеки ног, варикоцеле, расширение подкожных вен живота, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, протеинурия – развивается у 50% больных при опухолевом тромбозе НПВ или при компрессии НПВ опухолью и увеличенными лимфатическими узлами.
- **Артериальная гипертензия** - непостоянный симптом, наблюдается у 15% страдающих ПКР.

Паранеопластические синдромы встречаются у 30% пациентов, имеющих клинические признаки ПКР. Наиболее распространенными паранеопластическими синдромами являются следующие:

- повышенное давление;
- кахексия;
- снижение массы тела;
- лихорадка;
- нейромиопатия;
- амилоидоз;
- повышенная скорость оседания эритроцитов;
- анемия;
- нарушения функции печени;
- гиперкальциемия;
- полицитемия.

У некоторых больных наряду с клиническими признаками проявляются также *симптомы метастатического заболевания*:

- боли в костях, патологический перелом, компрессия спинного мозга при наличии костных метастазов
- постоянный кашель, кровохарканье при метастатическом поражении легких.

Физикальное исследование – используется редко. Результаты, как правило, становятся инициаторами дальнейшего дообследования в следующих случаях:

- **Пальпируемое образование.**
- **Пальпируемые** увеличенные шейные и надключичные лимфатические узлы.
- **Неисчезающее варикоцеле или двусторонний отек нижних конечностей**, что свидетельствует об опухолевой инвазии НПВ.

Лабораторные исследования

Наиболее часто исследуют следующие лабораторные тесты:

- **Общий анализ крови** – уровень гемоглобина, лейкоцитов с формулой, тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ).
- **Биохимический анализ крови** – уровень креатинина, щелочной фосфатазы, ЛДГ, сывороточный уровень кальция, альбумина, скорость клубочковой фильтрации (СКФ).
- **Общий анализ мочи** – микрогематурия.
- **Коагулограмма**

Лучевая диагностика

Большую часть опухолей почки выявляют при ультразвуковом исследовании или компьютерной томографии, выполняемых по другому поводу (УД 4). Выделяют солидные и кистозные образования почек.

УЗИ

УЗИ органов брюшной полости целесообразно применять в следующих случаях:

- Выявление объёмного образования почки.
- Проведение дифференциальной диагностики между кистозным образованием и солидной опухолью.
- Оценка состояние зон регионарного и отдаленного метастазирования.
- Определение протяжённости опухолевого тромбоза НПВ.
- Интраоперационная оценка локализации и размеров опухоли при выполнении резекции почки.

Диагностическая эффективность УЗИ зависит от стадии опухолевого процесса и варьирует от 79% при стадии T_{1a-b}/T₂, до 77-85% при стадии T_{3a} и 87-100% при стадии T_{3b-c}.

КТ

КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства позволяет диагностировать ПКР и получить информацию:

- о строении и функции контралатеральной почки (УД 3);
- распространении первичной опухоли с выходом за пределы почки и/или вовлечением чашечно-лоханочной системы;
- вовлечении венозной системы в поражение, распространении опухоли на почечную вену и НПВ;
- увеличении регионарных лимфатических узлов;
- состоянии надпочечников и печени (УД 3).

КТ с контрастированием целесообразно применять для получения детальной информации об ангиоархитектонике почки у больных ПКР, которым планируется выполнить органосберегающее лечение. Диагностическая эффективность КТ зависит от стадии опухолевого процесса и варьирует от 94% при стадии T_{1a-b}/T₂, до 93-95% при стадии T_{3a} и 98-100% при стадии T_{3b-c}. Точность метода в диагностике увеличенных регионарных лимфатических узлов составляет от 83 до 88%.

МРТ

МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства позволяет получить дополнительную информацию относительно:

- выявления контрастирования опухолей почки (включая накопление контраста в сложных кистозно-сóлидных образованиях);
- местно-распространенного опухолевого процесса;
- изучения степени поражения венозной системы, в случаях, если при КТ-исследовании затруднительно четко визуализировать распространение опухолевого тромба в нижнюю полую вену и расположение его верхушки (УД 3).

МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства также показана пациентам с аллергией на внутривенный контраст и беременным без нарушения функции почек (УД 3). Общая диагностическая точность метода в диагностике опухолевого тромбоза составляет 95-100%. Точность метода в диагностике увеличенных регионарных лимфатических узлов составляет от 83 до 88%.

Другие виды исследований

- **Почечная артериография и кавография** имеют ограниченные показания и используются в качестве дополнительных средств диагностики у отдельных пациентов (УД 3). Ангиография выполняется при планируемой резекции почки, опухоли почки больших размеров, наличии опухолевого тромбоза НПВ, планируемой эмболизации почечной артерии.
- **Динамическая нефросцинтиграфия** показана больным с малейшими признаками снижения функции почек с целью оптимизации планируемого лечения при необходимости сохранения почечной функции (УД 2а).
- **Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)** в настоящее время не является стандартным методом исследования (УД 1b).

Исследования при метастатическом ПКР.

На сегодняшний день считается, что бóльшая часть метастазов в кости и головной мозг имеют те или иные клинические проявления к моменту постановки диагноза, поэтому рутинное выполнение сканирования костей скелета и КТ головного мозга обычно не показаны. Тем не менее, при наличии соответствующих клинических проявлений (или лабораторных признаков) могут быть выполнены следующие исследования (УД 3):

- **Сканирование костей скелета.**
- **КТ органов грудной клетки** (наиболее точный метод выявления метастазов в легких) /**Рентгенография органов грудной клетки** (при недоступности КТ).
- **КТ/МРТ головного мозга.**

Биопсия почек

Чрескожную биопсию опухоли почки в настоящее время применяют в следующих случаях:

- для гистологической верификации опухолевого образования почки, подозрительного в отношении злокачественности,
- у отобранных пациентов с небольшой опухолью почки при выборе тактики активного наблюдения,
- для получения гистологического исследования при выборе аблативных методов лечения,
- для выбора наиболее подходящих препаратов таргетной терапии у больных метастатическим ПКР (УД 3).

Возможно выполнение как толстоигольной, так и аспирационной чрескожной биопсии. Целью биопсии является определение злокачественности, гистологического варианта и степени дифференцировки оцениваемого новообразования почки. В большинстве случаев чрескожную биопсию выполняют под местной анестезией (УД 3). В зависимости от локализации опухоли и конституции больного биопсию проводят под контролем УЗИ или КТ (УД 2b).

Целесообразно использовать иглы калибра 18 gauge для биопсии опухоли почки, поскольку их применение связано с низким количеством осложнений и позволяет обеспечить достаточное количество ткани для постановки диагноза в большинстве случаев (УД 2b). Должна применяться коаксиальная техника, позволяющая выполнить множественные биопсии и избежать риска имплантационных метастазов (УД 3).

Частота осложнений чрескожной биопсии опухоли почки низка, они включают: спонтанно разрешающиеся субкапсулярные, перинефральные гематомы и гематурию, клинически значимые кровотечения редки (0-1.4%).

Толстоигольная биопсия более предпочтительна в диагностике злокачественного характера и гистологического типа ПКР по сравнению с тонкоигольной аспирационной биопсией (УД 2b).

Количество необходимых биоптатов в настоящее время не определено, однако для обеспечения максимальной диагностической ценности биопсии необходимо получение по крайней мере, двух биопсийных столбиков хорошего качества (нефрагментированных, длиной > 10 мм) без зон некроза. (УД 4) Выполнение биопсии из периферических областей предпочтительно у больных с большими опухолями почки для исключения попадания в зону центрального некроза (УД 2b).

Толстоигольная биопсия в большинстве серий демонстрирует высокую диагностическую эффективность (78-97%), высокую специфичность (98-100%) и чувствительность (86-100%) в определении злокачественного характера опухолевых образований почки (УД 2b). Хотя следует отметить, что 2,5–22% толстоигольных биопсий безрезультатны (УД

4).Применение толстоигольной биопсии у больных с кистозными образованиями почки нецелесообразно в связи с низкой диагностической эффективностью (УД 2b).

Оценка степени злокачественности опухоли при толстоигольной биопсии является сложной задачей. Оценка по классификации Фурмана в биопсийном материале затруднительна(43-75%),но может быть улучшена с использованием упрощенной двухуровневой системы (*high-grade vs. low grade*).

Таблица 4

Рекомендации по диагностике ПКР

Рекомендация	СР
У пациента с ≥ 1 лабораторным или клиническим симптомом следует подозревать наличие ПКР	В
Выполнение рентгенографии органов грудной клетки может применяться у пациентов с низким риском метастазирования, однако, КТ грудной клетки более чувствительный метод в диагностике метастазов в легкие	А
КТ или МРТ брюшной полости с контрастированием является методом выбора в диагностике и стадировании ПКР перед проведением хирургического вмешательства	А
В группе пациентов с высоким риском наличия метастазов в костях (увеличение уровня щелочной фосфатазы, боли в костях) следует выполнять сканирование костей скелета	А
Рекомендована дооперационная оценка почечной функции	В
Чрескожная биопсия показана больным перед проведением аблационной и системной терапии для патоморфологической верификации опухоли	В
Чрескожная биопсия рекомендована при стратегии динамического наблюдения для распределения больных в группы для последующих контрольных обследований в зависимости от гистологического варианта опухоли	В
Для повышения безопасности и улучшения диагностической ценности биопсии необходимо получать биоптаты хорошего качества с применением коаксиальной техники	В

Классификация и стадирование

Классификация осуществляют согласно системе TNM пересмотра 2009 года. Выделяют клиническую и патоморфологическую стадии ПКР. Клиническое стадирование осуществляется на основании результатов проведенного клинического обследования, патоморфологическое – на основании заключения морфолога после операции.

Таблица 5

TNM классификация ПКР (2009)

Первичная опухоль	
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T ₀	Нет подтверждений наличия первичной опухоли
T	T ₁ Опухоль ≤ 7 см в самом большом измерении, ограниченная почкой
	T _{1a} Опухоль ≤ 4 см в самом большом измерении, ограниченная почкой
	T _{1b} Опухоль > 4 см, но менее 7 см в самом большом измерении, ограниченная почкой
T2	Опухоль >7 см в самом большом измерении, ограниченная почкой
	T _{2a} Опухоль >7 см, но ≤ 10 см в самом большом измерении, ограниченная почкой
	T _{2b} Опухоль > 10 см, в самом большом измерении, ограниченная почкой
T3	Опухоль распространяется в крупные вены, непосредственно прорастает в надпочечник, но не распространяется за пределы фасции Героты
	T _{3a} Опухоль распространяется на почечную вену или ее сегментарные ветви, надпочечник или распространяется на паранефральную и/или парапельвикальную клетчатку, но в пределах фасции Героты
	T _{3b} Опухоль распространяется в нижнюю полую вену ниже диафрагмы
	T _{3c} Опухоль распространяется в нижнюю полую вену выше диафрагмы или врастает в стенку нижней полой вены
T ₄	Опухоль распространяется за пределы фасции Героты, включая прорастание в ипсилатеральный надпочечник
N Регионарные лимфатические узлы	
N _x	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N ₀	Отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах
N ₁	Метастаз в одном регионарном лимфатическом узле

N_2	Метастазы в более чем один регионарный лимфатический узел
M	Отдалённые метастазы
M_x	Отдалённые метастазы не могут быть оценены
M_0	Отсутствие отдалённых метастазов
M_1	Отдалённые метастазы

Таблица 6

TNM группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
I	T ₁	N ₀	M ₀
II	T ₂	N ₀	M ₀
III	T ₃	N ₀	M ₀
	T ₁ , T ₂ , T ₃	N ₁	M ₀
IV	T ₄	N ₀ , N ₁	M ₀
	Любой T	N ₂	M ₀
	Любой T	Любой N	M ₁

Стадирование ПКР

Стадирование ПКР осуществляют путем оценки основных категорий распространенности опухоли согласно системе TNM. Для оценки распространенности первичной опухоли (категория T) используют следующие методы:

- УЗИ
- КТ
- МРТ

Для оценки состояния регионарных лимфатических узлов (категория N) используют:

- Парааортальная лимфаденэктомия
- УЗИ
- КТ
- МРТ

Для выявления отдаленных метастазов (категория M) используют:

- рентгенография легких
- сканирование костей
- УЗИ
- КТ
- МРТ

Прогностические факторы

Анатомические, гистологические, клинические и молекулярные факторы, влияющие на прогноз ПКР.

Анатомические факторы

Анатомические факторы включают размер опухоли, венозную инвазию, инвазию капсулы почки, вовлечение в процесс надпочечника, а также наличие отдаленных метастазов и метастазов в лимфатических узлах. Они объединены в общепринятой классификации TNM (табл. 6).

Гистологические факторы

К гистологическим факторам относятся степень дифференцировки по Fuhrman, подтип ПКР, наличие саркоматоидного компонента, микрососудистая инвазия, наличие некроза в опухоли и инвазия в собирательную систему. Степень дифференцировки по Fuhrman является общепринятой системой гистологической классификации ПКР. Несмотря на существующие в отношении нее разногласия, степень дифференцировки служит независимым прогностическим фактором. Ряд авторов выдвинул предположение о том,

что упрощенная 2- или 3-уровневая классификация по Fuhrman может быть такой же точной, как и классическая 4-уровневая схема (УД 3).

Таблица 7

Критерии системы градации по Fuhrman

Степень по Fuhrman	Критерии	% пациентов
1	Клетки с маленькими (~10 мкм) круглыми равномерными контурами ядра; ядрышки незаметные или полностью отсутствуют	10–15
2	Клетки с более крупными (~15 мкм) ядрами; небольшими неровностями контуров ядра; ядрышки заметны при высоком разрешении (400x)	35–55
3	Клетки с крупными ядрами (~20 мкм); ядра с заметными неровностями контуров; очень большие ядрышки, заметны при низком разрешении (100x)	25–35
4	То же, что и степень 3, но с дольчатыми, причудливыми плеоморфными ядрами и крупными ядрышками, хроматиновыми конденсатами	5–15

Согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) 2004 года выделяют 3 основных гистологических варианта ПКР: светлоклеточный – (80–90%), папиллярный – (10–15%) и хромофобный – (4–5%) случаев, остальные 7 вариантов ПКР относят к редким вариантам ПКР (3-5%).

В гистологической классификации ВОЗ 2004 года выделены следующие варианты ПКР:

- светлоклеточная почечно-клеточная карцинома 8310/3
- мультилокулярная светлоклеточная почечно-клеточная карцинома 8310/3
- папиллярная почечно-клеточная карцинома 8260/3
- хромофобная почечно-клеточная карцинома 8317/3
- карцинома из собирательных трубочек Беллини 8319/3
- медуллярная карцинома почки 8319/3
- карциномы, обусловленные транслокацией хромосомы Хр11
- карцинома, связанная с нейробластомой
- муцинозная тубулярная и веретенноклеточная карцинома
- неклассифицируемая почечно-клеточная карцинома 8312/3

При проведении однофакторного анализа, имеет место тенденция к более благоприятному прогнозу у больных хромофобным ПКР по сравнению с папиллярным ПКР или светлоклеточным ПКР. Однако прогностическая значимость гистологических вариантов ПКР нивелируется при стратификации по стадии опухолевого процесса (УД 3).

Среди папиллярного рака почки выделяют две подгруппы с различными исходами. Тип I – опухоли с низким злокачественным потенциалом, с хромофильной цитоплазмой и благоприятным прогнозом. Тип II – опухоли с высоким злокачественным потенциалом, с эозинофильной цитоплазмой и высокой склонностью к метастазированию (УД 3).

Классификация ПКР на гистологические варианты была подтверждена на молекулярном уровне с помощью генетических и цитогенетических исследований (УД 2b).

Клинические факторы

Клинические прогностические факторы включают общее состояние больного, местные симптомы, степень кахексии, выраженность анемии и число тромбоцитов (УД 3).

Молекулярные факторы

В настоящее время не существует убедительных доказательств, что какие-либо молекулярно-биологические маркеры (CaIX, HIF Ki 67 p53, PTEN, E-кадгерин, С-реактивный белок и др.) обладают дополнительной прогностической или предсказательной ценностью, поэтому в рутинной практике их использование не рекомендуется.

Таблица 8

Выводы по разделу «классификация и стадирование ПКР»

Выводы	УД
У пациентов с ПКР должны быть определены следующие параметры,	2

<p>дающие прогностически важную информацию: стадия по классификации TNM, степень дифференцировки по Fuhrman и гистологический вариант согласно классификации ВОЗ (2004)</p>	
<p>В настоящее время прогностические системы следует использовать в случае метастатического ПКР; изучение их применимости для локализованного ПКР продолжается</p>	<p>2</p>

Таблица №9. Рекомендации по классификации и стадированию ПКР

Рекомендация	СР
Рекомендуется использовать современную классификацию TNM, так как она имеет важное прогностическое значение и помогает в выборе тактики лечения	В
Рекомендуется использовать степень дифференцировки по Fuhrman и деление ПКР на гистологические варианты	В
При метастатическом ПКР для правильного выбора терапии первой линии следует руководствоваться классификационной системой	В
В настоящее время применение в повседневной практике интегрированных прогностических систем или номограмм при локализованной форме заболевания не рекомендуется, хотя эти системы могут быть полезными при включении больных в клинические исследования	В
Не рекомендуется использование в повседневной практике молекулярных прогностических маркеров	В

Лечение локализованного и местно-распространенного ПКР

Хирургическое:

Наиболее эффективный метод лечения ПКР

Варианты хирургического лечения:

Резекция почки

- Открытый доступ.
- Лапароскопическая
- Робот-ассистированная

Нефрэктомия

- Открытый доступ
- Лапароскопическая
- Робот-ассистированная

Показания к резекции почки:

- абсолютные – единственная почка (анатомически или функционально);
- относительные – снижение функции контрлатеральной («здоровой») почки; функционирующая контрлатеральная почка, пораженная процессом, который может привести к ухудшению ее функции в будущем;
- элективные – локализованный ПКР при наличии здоровой контрлатеральной почки (стадия T1a – предпочтительно, стадия T1b – при возможности).

Противопоказания к резекции почки:

- местно-распространенный ПКР;
- невозможность выполнения резекции из-за неблагоприятного расположения опухоли;
- высокий операционный риск.

Преимущества резекции почки:

- Хроническая почечная недостаточность развивается реже (по сравнению с нефрэктомией)
- Отдаленные результаты не уступают нефрэктомии

Показаниями к нефрэктомии являются:

- *Локализованный ПКР (T1-2N0M0), опухоль размерами более 4 см, при невозможности выполнения резекции почки.*
- *Местно-распространённый ПКР (T3-4N0-2M0).*
- *Опухолевая инвазия почечной и нижней полой вены (T3b-cN0M0).*
- *Метастатический ПКР благоприятного и промежуточного прогноза по шкале MSKCC(TxNxM1)*

Принципы выполнения радикальной нефрэктомии

Принципы выполнения радикальной нефрэктомии включают раннюю перевязку почечной артерии и вены, удаление почки вместе с окружающей паранефральной клетчаткой, удаление ипсилатерального надпочечника и выполнение регионарной лимфаденэктомии.

Рандомизированных исследований, оценивающих онкологические результаты радикальной нефрэктомии лапароскопическим и открытым доступами, не существует. В существующих проспективных когортных исследованиях и ретроспективных исследованиях получены сопоставимые онкологические результаты. В ряде исследования продемонстрировано достоверное уменьшение койко-дня и снижение потребности в обезболивающих препаратах в группе больных, которым выполняли лапароскопическую радикальную нефрэктомию по сравнению с группой больных, которым выполняли оперативное вмешательство открытым доступом. Несмотря на достоверно меньшую интраоперационную кровопотерю в группе лапароскопической радикальной нефрэктомии, различий в частоте переливания крови в группах не выявили. Частота хирургических осложнений была низкой в обеих группах, но время выполнения оперативного вмешательства значительно короче в группе открытого доступа. Послеоперационное качество жизни было схожим в обеих группах. Выполнение радикальной нефрэктомии из забрюшинного или трансперитонеального доступов не влияло на отдаленные онкологические результаты и качество жизни больных.

В рандомизированном клиническом исследовании, сравнивающим стандартную лапароскопическую радикальную нефрэктомию с лапароскопической радикальной нефрэктомии с рукой помощи 5-летняя общая выживаемость, канцер-специфическая и безрецидивная выживаемости были сопоставимы. Длительность выполнения оперативного вмешательства оказалась значительно короче в группе лапароскопической радикальной нефрэктомии с рукой помощи, но продолжительность койко-дня была короче у больных, которым выполнили стандартную лапароскопическую радикальную нефрэктомию.

В небольшом проспективном когортном исследовании сравнивающем робот-ассистированную радикальную нефрэктомия с лапароскопической радикальной нефрэктомией достоверных различий по частоте местного рецидивирования и отдаленного метастазирования не выявили.

В настоящее время адреналэктомия не рекомендуется для рутинного использования у больных локализованным ПКР при отсутствии рентгенологически подтвержденного вовлечения надпочечника или подозрения относительно наличия в нем метастазов. В проспективном нерандомизированном исследовании, сравнивающем радикальную нефрэктомию и/или резекцию почки с адреналэктомией или без нее, при многофакторном анализе достоверное влияние оказывал только размер опухоли, расположение опухоли в верхнем полюсе не оказывало влияние на выявление метастазов в надпочечник. Никакой разницы в общей 5-ти и 10-ти летней выживаемости не выявили. В данном исследовании только 48 из 2065 пациентов выполнили одномоментную ипсилатеральную адреналэктомию, у 42 из которых выявили доброкачественные образования.

Расширенная лимфодиссекция не улучшает выживаемость при выполнении нефрэктомии. По данным проспективного рандомизированного исследования III фазы, выполненного Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC - European Organization for the Research and Treatment of Cancer), сравнивающим радикальную нефрэктомию с выполнением лимфодиссекции и без лимфодиссекции, достоверных различий в показателях общей выживаемости, времени до прогрессирования заболевания или безрецидивной выживаемости между двумя исследуемыми группами не выявили. Лимфодиссекция не увеличивала частоту осложнений радикальной нефрэктомии. Однако при оценке прогностических факторов оказалось, что такие патологические характеристики опухоли, как степень дифференцировки, наличие саркоматоидного компонента, размер опухоли, стадия и наличия некроза в опухоли влияют на вероятность выявления метастазов в региональных лимфатических узлах. Таким образом, лимфаденэктомия может быть ограничена областью ворот почки. У больных с пальпируемыми или диагностированными предоперационно по данным КТ увеличенными лимфатическими узлами показано выполнение регионарной лимфаденэктомии для адекватного стадирования.

Объем лимфодиссекции при ПКР определяется особенностями лимфатической системы и частотой развития метастазов в различных группах лимфатических узлов. При наличии опухоли правой почки метастазы выявляются в ретрокавальных, аортокавальных, латерокавальных и прекавальных лимфатических узлах. Перекрестное метастазирование

отмечается редко и практически всегда сочетается с наличием гомолатеральных лимфогенных метастазов. Метастазы опухолей левой почки преимущественно локализируются в парааортальных лимфоузлах, поражение аортокавальных и контралатеральных лимфатических узлов отмечается редко. Верхней границей лимфаденэктомии является уровень ножек диафрагмы, нижней границей - бифуркация аорты и нижней полой вены.

Принципы выполнения резекции почки

В большинстве клинических исследований достоверных различий в показателях общей выживаемости у больных, которым выполнили резекцию почки лапароскопическим и открытыми доступами не выявлено. В группе больных, которым выполнили лапароскопическую резекцию, отмечен более короткий койко-день и меньшая интраоперационная кровопотеря. Несмотря на более продолжительное время проведения оперативного вмешательства в группе лапароскопической резекции почки, частота осложнений в обеих группах была сопоставимой. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) было более выражено в группе лапароскопической резекции почки в раннем послеоперационном периоде, но отсутствовало по прошествии 3,6 лет.

Исследований сравнивающих онкологические результаты в группе робот-ассистированной резекции почки с группой лапароскопической резекция почки нет. В исследовании, оценивающим непосредственные результаты и СКФ, достоверных различий при робот-ассистированном и лапароскопическом доступе не выявили.

Таблица №10. Рекомендации по лечению локализованного и местно-распространенного ПКР

Рекомендация	УД	СР
Хирургическое вмешательство – единственный радикальный метод лечения ПКР.	-	С
Для опухолей стадии T1 по возможности следует выполнять резекцию почки.	3	В
При наличии соответствующих технических возможностей резекция почки является стандартной процедурой при солитарных опухолях почек диаметром <7 см	3	С
При осуществлении резекции почки необходим минимальный отступ в пределах здоровых тканей для предотвращения возникновения местного рецидива	-	В
Проведение расширенной лимфаденэктомии не рекомендовано всем больным, в связи отсутствием данных об улучшении выживаемости. Расширенную лимфаденэктомию следует выполнять для осуществления стадирования больным с пальпируемыми и/или увеличенными лимфатическими узлами.	1b	А
Выполнение адренэктомии не рекомендовано больным, у которых по данным предоперационного КТ исследования надпочечники в норме и пациентам, у которых интраоперационное обследование не выявляет метастазов в надпочечник или прямого врастания опухоли в надпочечник.	3	С
У больных с опухолями больших размеров (>7 см) или при наличии положительного края резекции после выполнения органосохраняющей операции имеется высокий риск развития внутрпочечных рецидивов.	3	-
Лапароскопическая радикальная нефрэктомия показана и является стандартом в лечении больных ПКР стадии T2 и больных, которым не возможно выполнить резекцию почки		С
Выполнение лапароскопической радикальной нефрэктомии не показано пациентам с опухолями стадии T1 – им рекомендуется проведение резекции почки	3	С
Открытая резекция почки на сегодняшний день остается стандартом лечения	-	С
Лапароскопическая и робот-ассистированная резекция почки являются	-	С

альтернативными вариантами открытой резекции почки		
--	--	--

УД - Уровень достоверности

СР – степень рекомендации.

Альтернативные варианты лечения ПКР

Активное наблюдение

Пожилые больные и пациенты с тяжелой сопутствующей патологией с небольшими случайно-выявленными опухолями почки имеют относительно низкий риск смерти от ПКР и значительно больший риск смерти от сопутствующих заболеваний. Тактика активного наблюдения подразумевает постоянный контроль размера опухоли на основании современных методик визуализации органов брюшной полости (УЗИ, КТ или МРТ) с возможностью отложенного вмешательства в случае клинической прогрессии в течение периода наблюдения. В самых больших сериях наблюдения у большинства больных вероятность роста опухолей почек низка и прогрессирование с развитием метастазов наблюдается у ограниченного количества больных (1-2%). Как кратко-, так и среднесрочные онкологические результаты показывают, что стратегия активного наблюдения является подходящей для осуществления начального мониторинга малых новообразований в почках, которые при необходимости могут затем быть подвергнуты лечению при прогрессировании.

Целесообразность:

- Высокая вероятность выявления клинически незначимого ПКР при опухоли почки маленьких размеров
- 10-15% больных с маленькой опухолью почки имеют доброкачественные опухоли почки

Преимущества:

- Предотвращение побочных эффектов терапии
- Сохранение качества жизни и физической активности пациента
- Предотвращение «ненужной» терапии клинически незначимых опухолей
- Сокращение стоимости лечения
- Возможность отложенного вмешательства в случае клинической прогрессии

Недостатки:

- Вероятность прогрессии заболевания
- Сложности при проведении терапии более распространенного заболевания в случае выявления его прогрессии
- Психологический дискомфорт у пациента
- Необходимость постоянного мониторинга (УЗИ, КТ или МРТ органов брюшной полости и грудной клетки)

Аблативные методики

Существующие альтернативы хирургическому лечению ПКР включают чрескожные малоинвазивные процедуры, выполняемые под контролем современных средств визуализации, такие как чрескожная радиочастотная абляция (РЧА), криоабляция, микроволновая и лазерная абляция, а также абляция высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU).

Преимущества:

- Меньшая травматичность
- Возможность проведения лечения в амбулаторном режиме
- Возможность лечения пациентов группы высокого хирургического риска
- Возможность повторного вмешательства в случае неэффективности первого сеанса абляции
- Сокращение стоимости лечения

Показания для применения малоинвазивных аблативных методик:

- наличие небольших случайно выявленных новообразований в корковом веществе почек у пожилых пациентов;

- генетическая предрасположенность больных к развитию множественных опухолей;
- выявление у пациента двусторонних опухолей;
- наличие у больного единственной почки и высокий риск развития ренопривного состояния после хирургического вмешательства (УД 2b).

Противопоказания для применения аблативных методик:

- ожидаемый срок жизни <1 года;
- наличие множественных метастазов;
- малые шансы на успех лечения вследствие размера или расположения опухоли. В целом, аблативные чрескожные вмешательства не рекомендуется проводить при опухолях диаметром >3 см или расположенных в области ворот почки, центральной собирательной системы или проксимального отдела мочеточника.

Абсолютные противопоказания для применения аблативных методик:

- наличие необратимых коагулопатий;
- крайне высокий операционный риск.

Среди имеющихся аблативных методик РЧТА и криоабляция наиболее полно изучены в отношении практичности их использования, частоты возникновения осложнений и онкологических результатов.

Перед применением аблативных методик необходимо выполнить предварительную биопсию для выяснения гистологического варианта новообразования почки.

По сравнению с РЧТА криоабляцию чаще осуществляют лапароскопическим доступом. Лапароскопическая криоабляция более эффективная методика, но частота возникающих осложнений выше, чем при РЧТА. Частота местных рецидивов после проведения РЧТА значительно выше, чем при криоабляции, что приводит к большей частоте повторных сеансов РЧТА. Показатели опухолево-специфической выживаемости у больных, которым провели криоабляцию и РЧТА, хуже, чем те же показатели в группе хирургического вмешательства.

В исследованиях, посвященных сравнению лапароскопической резекции почки с РЧТА, различий между группами по частоте положительного хирургического края и рецидивов не выявили, авторы отметили очень небольшое количество завершенных случаев, высокую частоту доброкачественных опухолей и непродолжительный период наблюдения. В исследованиях, сравнивающих лапароскопическую криоабляцию с лапароскопической резекцией, рецидивов не зарегистрировано в обеих группах за период наблюдения менее 12 месяцев. Следует отметить, что в эти исследования также включили доброкачественные опухоли и к интерпретации результатов этих исследований следует относиться с осторожностью. Достоверных различий в непосредственных результатах лечения, времени

восстановления, частоте осложнений или послеоперационного уровня креатинина сыворотки между лапароскопической криоабляцией и лапароскопической резекцией почки не выявлено. Кровопотеря и время оперативного вмешательства были меньше в группе лапароскопической криоабляции, чем лапароскопической резекция почки.

В исследовании, сравнивающем лапароскопическую криоабляцию с открытой резекцией почки, различий по частоте местного рецидивирования или метастазирования не найдено. Продолжительность пребывания в стационаре была короче и средняя кровопотеря значительно меньше в группе лапароскопической криоабляции, но достоверных различий по частоте необходимого переливания крови или длительности оперативного вмешательства не выявили. Однако, в каждую группу включили только по 20 пациентов, и период последующего наблюдения был короткий.

Эмболизация

Преимущества выполнения эмболизации перед проведением нефрэктомии не выявлено. Неоперабельным больным и пациентам, которые не перенесут оперативного вмешательства, выполнение эмболизации позволяет уменьшить выраженность симптомов, например таких, как гематурия или боль. Осуществление эмболизации до проведения резекции гиперваскулярных метастазов в кости или позвоночник способствует уменьшению интраоперационной кровопотери. Некоторым больным с костными или паравертебральными метастазами с наличием болевой симптоматики выполнение эмболизации помогает устранить симптомы.

Таблица №11. Рекомендации по альтернативным вариантам лечения ПКР

Рекомендация	СР
Активное наблюдение является оправданным выбором для пожилых больных и/или пациентов с тяжелой сопутствующей патологией с небольшими опухолями почек и ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни.	С
Пациенты с небольшими опухолями почки и/или тяжелой сопутствующей патологией, с противопоказаниями к выполнению хирургического вмешательства, могут рассматриваться как кандидаты на проведение аблативных методик, например криоабляции или РЧА	С
Выполнение биопсии перед проведением аблативных методик и активного наблюдения является стандартной процедурой и показано для стратификации на основании гистологического варианта опухоли в различные группы последующего наблюдения	С
Другие выполняемые под контролем современных методов визуализации минимально-инвазивные методы, такие как микроволновая и лазерная абляция, а также HIFU, в настоящее время носят экспериментальный характер и рекомендованы для использования только в исследованиях.	С
Эмболизация показана в качестве паллиативного вмешательства больным, которым не возможно выполнить оперативное вмешательство, и больным с выраженной гематурией или болями в поясничной области	С

СР – степень рекомендации.

Адьювантная терапия

Проведение адьювантной терапии цитокинами больным после радикальной нефрэктомии не способствует улучшению выживаемости последних (УД 1b).

Целесообразность проведения адьювантной терапии таргетными препаратами изучается в международных клинических исследованиях.

Адьювантная лучевая терапия после выполнения нефрэктомии не продемонстрировала эффективности, даже у больных с метастатическим поражением лимфатических узлов и нерадикально выполненным хирургическим вмешательством.

Таблица №12. Рекомендации по адьювантной терапии ПКР

Рекомендация	СР
Вне рамок клинических исследований проведение адьювантной терапии после	А

радикального хирургического лечения ПКР не показано.	
--	--

СР – степень рекомендации.

Адьювантная лучевая терапия после выполнения нефрэктомии не продемонстрировала эффективности, даже у больных с метастатическим поражением лимфатических узлов и нерадикально выполненным хирургическим вмешательством.

Лечение метастатического ПКР

Больные диссеминированным ПКР представляют собой разнородную в прогностическом отношении группу. Неблагоприятными прогностическими факторами (прогностическая модель Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MSKCC), негативно влияющими на общую выживаемость больных, являются:

- соматический статус (<70% по шкале Карновского);
- повышение уровня ЛДГ >1.5 от верхней границы нормы;
- уровень гемоглобина < нижней границы нормы;
- уровень скорректированного Ca^{2+} в сыворотке крови > 10 мг/дл или > 2.5 ммоль/л;
- интервал от первичного установления диагноза ПКР до начала терапии < 1 года;

В соответствии с моделью MSKCC все пациенты диссеминированным ПКР подразделяются на 3 группы:

- группа благоприятного прогноза (нет факторов риска, медиана выживаемости ~ 30 мес.);
- группа промежуточного прогноза (1-2 фактора риска, медиана выживаемости ~ 14 мес.);
- группа плохого прогноза (≥ 3 факторов риска, медиана выживаемости ~ 6 мес.).

Хирургическое лечение метастатического ПКР (паллиативная нефрэктомия)

Хирургическое лечение приводит к излечению лишь при условии удаления всех определяемых опухолевых очагов. У большинства больных метастатическим ПКР нефрэктомия носит паллиативный характер, в связи с этим им необходимо проведение дальнейшего системного лечения. В мета-анализе двух рандомизированных исследований, сравнивающих результатов проведения нефрэктомии в сочетании с иммунотерапией и результатов только иммунотерапии, продемонстрировано, что у больных, перенесших удаление пораженной опухолью почки, общая выживаемость оказалась лучше. В настоящее время имеются лишь ограниченные данные относительно ценности использования циторедуктивной нефрэктомии в сочетании с таргетной терапией.

Показания к паллиативной нефрэктомии:

- Хирургически удалимая опухоль почки у пациентов, являющихся кандидатами для дальнейшего системного лечения.

Противопоказания к паллиативной нефрэктомии:

- Соматический статус по шкале ECOG > 2,
- Неудалимая опухоль почки,
- Бурное прогрессирование и генерализация опухолевого процесса,
- Высокий операционный риск.

Хирургическое удаление метастазов ПКР

Рандомизированных исследований, посвященных сравнению метастазэктомии с другими методами лечения не проводили. Удаление солитарных или единичных метастазов на различных этапах лечения может рассматриваться в качестве возможного лечебного подхода в хорошо отобранной группе больных ПКР с благоприятным прогнозом и индолентным биологическим течением опухолевого процесса.

Показаниями к метастазэктомии являются:

- Возможность радикального удаления солитарных или единичных метастазов у больных с ранее выполненной радикальной или паллиативной нефрэктомией,

Противопоказания к метастазэктомии:

- Невозможность радикального удаления всех определяемых опухолей (опухоль почки и метастазы)
- Промежуточный или неблагоприятный прогноз по шкале MSKCC,
- Бурное прогрессирование опухолевого процесса или появление новых метастазов в короткие сроки во время предшествующего лечения или динамического наблюдения,
- Высокий операционный риск.

Применение лучевой терапии при метастатическом ПКР

В двух исследованиях, проведенных с включением больных с метастазами в кости показано уменьшение болевого синдрома в костях при использовании лучевой терапии с различными модальностями. При метастазах в головной мозг различные варианты стереотаксической лучевой терапией и/или радиохирургии продемонстрировали хороший местный контроль над опухолью у больных с ограниченным числом метастазов в головном мозге.

Показаниями к лучевой терапии при метастатическом ПКР:

- Больные ПКР с 1-3 метастазами в головной мозг,
- Отсутствие экстракраниальных проявлений болезни или возможность контроля за этими проявлениями с помощью лекарственных методов,
- Больные с метастазами в кости при наличии болевого синдрома.

Таблица №13 Рекомендации по хирургическому лечению и лучевой терапии больных метастатическим ПКР

Рекомендация	СР
Выполнение паллиативной нефрэктомии рекомендовано больным метастатическим ПКР и хорошим общим соматическим состоянием.	А
У больных метастатическим ПКР удаление метастазов необходимо выполнять у отдельных больных при резектабельном поражении, низком операционном риске, удовлетворительном общем состоянии, благоприятном прогнозе больного и индолентном течении заболевания.	С

Радикальное удаление резидуальных метастазов возможно у больных, ответивших на иммунотерапию и/или другое системное лечение.	С
В отдельных случаях применение стереотаксической лучевой терапии у больных с метастатическим поражением головного мозга и наличием костных метастазов может существенно снизить выраженность симптоматики.	С

СР – степень рекомендации.

Лекарственное лечение

В настоящее время в клинической практике используется 9 препаратов: интерферон- α , алдеслейкин (ИЛ-2), сорафениб, сунитиниб, темзиролимус, бевацизумаб в комбинации с интерфероном; эверолимус, пазопаниб и акситиниб. Терапия алдеслейкином (пролейкином) в режиме болюсных внутривенных инфузий проводится только в специализированных центрах.

В большинстве клинических исследований данные препараты изучались у больных светлоклеточным вариантом ПКР.

Таблица 14. Препараты, используемые в лечении диссеминированного ПКР.

Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Коли
Интерферон-альфа (ИНФ)	3-6-9 МЕ (с эскалацией дозы)	п/к	3 раза в неделю	До или непр токси Оцен терап 2,0 м
Сунитиниб	50 мг	p.os	1-4 недели, 2 недели перерыв	
Сорафениб	800 мг	p.os	ежедневно	
Темсиролимус	25 мг	в/в	еженедельно	
Пазопаниб	800 мг	p.os	ежедневно	
Акситиниб*	5 мг x 2 раза в день*	p.os	ежедневно	
Эверолимус	10 мг	p.os	ежедневно	
Бевацизумаб + ИНФ	Бевацизумаб: 10 мг/кг ИНФ: 6-9 млн.ЕД *	в/в п/к	Бевацизумаб - 1 раз в 2 недели, ИНФ - 3 раза в неделю	

*Начальная доза акситиниба - 5 мг х 2 раза в день, при отсутствии токсических осложнений 3-4 степени в течение первых двух недель приема проводится эскалация дозы препарата до 7 мг х 2 раза в день (в течение последующих двух недель) и далее до 10 мг х 2 раза в день.

У ранее не леченных больных:

- вне зависимости от прогноза при наличии симптомов заболевания, а также у пациентов с неудаленной первичной опухолью в качестве первой линии терапии рекомендуется использовать таргетные препараты: сунитиниб, пазопаниб, комбинация бевацизумаб+интерферон. Темзиролимус используется только у больных с неблагоприятным прогнозом. В качестве возможной опции у ранее не леченных больных с выраженной сопутствующей патологией (ИБС, плохо контролируемая артериальная гипертензия, пожилой возраст и др.) можно использовать сорафениб.
- у больных благоприятного прогноза с удаленной первичной опухолью, ограниченной распространенностью процесса, минимальным объемом поражения и при отсутствии симптомов болезни допустимо использование ИНФ- α в монотерапии при условии тщательного мониторинга эффективности лечения и возможности использования таргетных препаратов при прогрессировании;

После ранее проведенной терапии:

- у больных с прогрессированием болезни после терапии ИНФ рекомендовано проведение таргетной терапии следующими препаратами: пазопаниб, сорафениб, сунитиниб, акситиниб.
- при прогрессировании заболевания после терапии ингибиторами тирозинкиназ (сунитинибом, сорафенибом, пазопанибом) возможно назначение ингибитора m-TOR (эверолимуса) или более селективного тирозинкиназного ингибитора VEGFR - акситиниба. При прогрессировании заболевания после использования комбинации бевацизумаба и ИНФ- α возможно назначение ингибиторов тирозинкиназ.

На сегодняшний день очень мало данных об эффективности лекарственной терапии при несветлоклеточном варианте рака почки. Сунитиниб, сорафениб или темзиролимус могут рассматриваться в качестве возможного лекарственного подхода с ограниченной эффективностью при папиллярном и хромофобном вариантах ПКР. При раке из собирательных трубочек возможно назначение химиотерапии с включением цисплатина (карбоплатина) и гемцитабина. При ПКР с преобладанием саркоматоидного компонента

умеренной активностью обладают гемцитабин и доксорубицин или комбинация данных препаратов.

Динамическое наблюдение после применения хирургического лечения и аблативных методик

Динамическое наблюдение проводится после выполнения хирургического лечения и аблативных методик с целью:

- оценить функцию почек,
- выявить наличие послеоперационных осложнений,
- выявить местные рецидивы, возникшие после выполнения резекции почки или проведения аблативного лечения,
- выявить рецидивы в контралатеральной почке и ипсилатеральной почке (после резекции),
- выявить отдаленные метастазы.

Методам и срокам проведения контрольных обследований посвящено множество публикаций. В настоящее время нет единого мнения о необходимой периодичности динамического наблюдения за пациентами после получения ими лечения по поводу ПКР, также отсутствуют данные о том, что раннее выявление рецидива способствует улучшению выживаемости по сравнению с поздним его обнаружением. Стандартными методами обследования при динамическом наблюдении являются: КТ органов грудной и брюшной полости, рентгенография легких, УЗИ органов брюшной полости (не чаще 1 раза в 6 месяцев после радикального хирургического лечения).