

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

(Последняя версия: март 2009)

Б. Льюнгберг (председатель), Д. К. Ханбури, М. А. Кучи, А. С. Мерсебургер, П. Ф.А. Малдерс, Дж.-Дж. Патард, И. К. Синеску

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 2-3% всех раковых опухолей; обладает самыми высокими показателями частоты заболеваемости в странах Запада. Существует общеевропейский ежегодный прирост частоты заболеваемости около 2%, (за исключением Дании и Швеции). Все большее число случайно выявленных ПКР обнаруживается посредством методов визуализации таких, как ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ). Несмотря на возросший показатель частоты случайного выявления, смертельность от ПКР остается стабильной, показывая тенденцию к снижению. Пик заболеваемости приходится на возрастной промежуток между 60 и 70 годами, причем мужчины заболевают ПКР в полтора раза чаще женщин. Этиологические факторы включают факторы образа жизни такие, как курение, ожирение и терапия гипертензии. Самая эффективная профилактика заболевания — избегать курения и ожирения.

Диагностика и классификация

Более 50% случаев ПКР выявляются случайно. Бессимптомные ПКР обычно меньше и более низкой стадии, чем симптомный ПКР. Большинство ПКР остаются бессимптомными и непальпируемыми вплоть до последней стадии своего естественного протекания. Классическая триада: боль в боку, макроскопическая гематурия и пальпируемое абдоминальное опухолевидное образование сейчас редко встречаются (6-10%). Клинические симптомы

включают макроскопическую гематурию, пальпируемое опухолевидное образование, нарастающее варикоцеле или билатеральный отёк нижних конечностей; эти симптомы должны послужить сигналом к началу радиологических исследований.

Паранеопластические симптомы (такие, как гипертензия, потеря веса, гипертермия, нейромииопатия, анемия, полицитемия, амилоидоз, высокая скорость оседания эритроцитов и нарушенная функция печени) встречаются приблизительно у 20-30% пациентов с ПКР. Данные симптомы распознают у 20-30% пациентов на фоне метастатической опухоли.

Следует всегда оценивать тотальную почечную функцию. Пациентам с нарушением функций почек для оптимизации выбора терапии следует назначить почечное радиоизотопное сканирование и произвести оценку раздельной функции почек.

Система стадирования

Для определения стадии ПКР рекомендуется использовать TNM -классификация 2002 года Международного Противоракового союза (UICC).

Таблица 1: Классификация TNM-стадирования 2002 года

T первичная опухоль

TX	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Опухоль ≤ 7 см в месте наибольшего измерения, ограниченная почкой
T1a	Опухоль ≤ 4 см в месте наибольшего измерения, ограниченная почкой
T1b	Опухоль >4 см, но ≤ 7 см в наибольшем измерении

- T2 Опухоль > 7см в наибольшем измерении, ограниченная почкой
- T3 Опухоль распространяется на крупные вены или прямо инвазирует надпочечник или околопочечные ткани, но в пределах фасции Герота
- T3a Опухоль напрямую инвазирует надпочечник или периферические ткани¹; не выходя за фасцию Герота
- T3b Массивное распространение опухоли в почечную вену(-ы)² или её сегментарные ветви, или полую вену ниже диафрагмы
- T3c Массивное распространение опухоли на полую вену или её стенку выше диафрагмы
- T4 Опухоль распространяется за пределы фасции Герота.

N регионарные лимфатические узлы³

- NX Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов
- N0 Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов
- N1 Имеются метастазы в одном регионарном лимфатическом узле
- N2 Множественные метастазы в регионарных лимфатических узлах

M отдаленные метастазы

- MX Отдаленные метастазы не могут быть оценены
- M0 Нет отдаленных метастазов
- M1 Отдаленные метастазы

¹ включая жировую ткань почечного синуса

² включая сегментарные с мышечной стенкой ветви

³ pN0 материалы лимфаденэктомии, как правило, должны включать 8 или более лимфоузлов. Если поражения лимфатических узлов не обнаружено, а исследованное число лимфоузлов меньше 8, то следует классифицировать их как pN0.

Справочная служба по вопросам относительно TNM-классификации доступна по адресу <http://www.uicc.org/tnm>.

Гистопатологическая классификация

Оценка степени злокачественности по Фурману (Fuhrman nuclear grade) является самой широко используемой системой градации. Наиболее агрессивные признаки опухоли определяются градацией Fuhrman. ПКР включает четыре генетически различающихся подтипа: традиционный (светлоклеточный) (80-90%), папиллярный (10-15%), хромобобный ПКР (4-5%) и карцинома из собирательных трубочек Беллини (1%). В общем, подтипы ПКР имеют различное клиническое течение и чувствительность к терапии. Рекомендуется использовать как шкалу Fuhrman, так и классификацию подтипов ПКР. На данный момент разработан ряд различных интегрированных прогностических систем и номограмм, сочетающих в себе зависимые прогностические факторы. Эти номограммы могут быть полезны для прогнозирования выживаемости и дифференциации наблюдения.

Радиологическое исследование ПКР

Радиологические исследования ПКР должны включать КТ-сканы высокого качества с использованием контрастного препарата. Данная процедура позволяет подтвердить диагноз и получить информацию о функции и морфологии контралатеральной почки и оценить экстензию опухоли, включая распространение за пределы почки, поражение вен, увеличение лимфоузлов и надпочечников. УЗИ брюшной полости и, в особенности, магнитно-резонансная томография (МРТ) являются альтернативами КТ. МРТ можно резервировать для пациентов с возможным поражением вен, почечной недостаточностью или аллергией на внутривенный контрастный препарат. КТ грудной клетки является самым точным методом при выявлении поражения грудной клетки, но рутинная рентгенография должна быть сделана, как минимум.

Проведение других диагностических процедур должно рассматриваться в соответствии с клиническими симптомами или результатами лабораторного обследования

в избранных случаях. К таким процедурам относятся скintiграфия кости, МРТ, КТ головного мозга, почечная ангиография и нижняя венокавография. Биопсия тонкой иглой отведена ограниченная роль в клиническом исследовании пациентов с почечными массами.

Рекомендации по первоначальному лечению ПКР

До недавнего времени полное удаление ПКР было золотым стандартом в случаях локализованных форм ПКР. Для малых почечно-клеточных опухолей рекомендуется органосохраняющая хирургия и радикальная нефрэктомия больше не является стандартом лечения. Свидетельств в пользу какого-либо определенного хирургического доступа не существует, хотя для лечения ПКР T1b-2 стандартом является лапароскопическая радикальная нефрэктомия.

Если дооперационный скан КТ в норме, то не рекомендуется проводить рутинно удаление надпочечника. Следует ограничить применение лимфаденэктомии в целях стадирования, поскольку расширенная лимфаденэктомия не улучшает показатели выживаемости. У пациентов с ПКР и опухолевым тромбом без метастазов прогноз улучшается после нефрэктомии и полной тромбэктомии.

Эмболизация первичной опухоли показана пациентам с тяжелой гематурией или локальными симптомами такими, как боль, а также тем, кому по состоянию здоровья не подходит хирургическое вмешательство или перед хирургическим иссечением крупных скелетных метастазов. Не имеет смысла проводить опухолевую эмболизацию перед рутинной радикальной нефрэктомией.

Органосохраняющая хирургия

Абсолютными показаниями для резекции почки являются анатомически или функционально единственная почка, или двусторонний ПКР. Относительные показания — поражение контралатеральной почки каким-либо

процессом, который может ухудшить её функцию, и наследственные формы ПКР с высоким риском развития опухоли в контралатеральной почке. Локализованная односторонняя ПКР при здоровой контралатеральной почке есть показание для элективной хирургии.

Органосохраняющая операция на почках рекомендуется пациентам с опухолями < 4см, она дает показатели отсутствия рецидива и долгосрочной выживаемости, подобные тем, что дает радикальная нефрэктомия. Хотя у выборочных пациентов с диаметром опухоли до 7см органосохраняющая хирургия достигает порой онкологических результатов аналогичных тем, что наблюдаются после радикального подхода, но все же резекция почки не рекомендуется при этом в качестве стандартной процедуры. Если опухоль резецируется полностью, то толщина хирургического края (>1мм) никак не соотносится с вероятностью возникновения локального рецидива. Если органосохраняющая операция производится при ПКР больших размеров, то последующее наблюдение должно быть усилено вследствие возрастающего риска внутривисочечных рецидивов.

Лапароскопическая нефрэктомия

Лапароскопическая радикальная нефрэктомия является менее болезненной, чем открытая операция. Лапароскопический подход делает возможным ранний контроль почечных сосудов перед манипуляциями с опухолью, развернутую мобилизацию опухолевого препарата вне фасции Герота, предотвращение повреждения или разрыва препарата и его извлечение в целостности. Лапароскопическая радикальная нефрэктомия рекомендуется в качестве стандарта лечения для пациентов с T1b-2 ПКР, а данные по исходам лечения демонстрируют показатели безрецидивной выживаемости эквивалентные тем, что достигают в случае с открытым радикальным операционным вмешательством. Можно ожидать, что лапароскопическая нефрэктомия станет широкодоступным

Таблица 2: Первоначальное хирургическое лечение ПКР в соответствии с T-стадией

T1a	Органосохраняющая почечная хирургия	открытая	Рекомендованный стандарт
		лапароскопическая	Опция, в специализированных центрах
	Радикальная нефрэктомия		Целесообразна у избранных пациентов
T1b-T2	Радикальная нефрэктомия	открытая	Адекватная и рекомендуемая, но с повышенной болезненностью
		лапароскопическая	Рекомендуемый стандарт
	Органосохраняющая почечная хирургия		Выполнима у избранных пациентов, в специализированных центрах
T3-T4	Радикальная нефрэктомия	открытая лапароскопическая	Рекомендуемый стандарт для большинства пациентов Выполнима у избранных пациентов

лечебным методом, и следует содействовать её практике в центрах, занимающихся лечением ПКР.

Частичная лапароскопическая нефрэктомия может выступать альтернативой открытой операции для избранных пациентов в опытных руках.

Оптимальным показанием для частичной лапароскопической нефрэктомии является относительно небольшая и периферическая почечная опухоль. Несмотря на то, что онкологические результаты, после проведения частичной лапароскопической нефрэктомии, должны были быть идентичными результатам открытой техники, надежные долгосрочные данные, полученные в результате обширных исследований пока недоступны. Недостатками лапароскопического подхода является более длительный период тепловой ишемии и увеличение операционных и послеоперационных осложнений по сравнению с открытой операцией.

Открытая частичная нефрэктомия остается стандартном в лечении. Лапароскопическая частичная нефрэктомия должна осуществляться только в специализированных центрах.

Минимально инвазивное альтернативное лечение

Альтернативой оперативному вмешательству являются минимально инвазивные техники: чрескожная радиочастотная абляция (РЧА), крио-, микроволновая абляция и абляция с помощью сфокусированной ультразвуковой волны высокой интенсивности. Потенциальные преимущества данных техник включает сниженную болезненность, амбулаторность течения и возможность лечить пациентов высокого риска, когда проведение традиционной хирургии невозможно.

Подобные экспериментальные виды лечения могут быть рекомендованы избранным пациентам с небольшой, случайно обнаруженной опухолью коркового слоя почки, старым пациентам, пациентам генетически предрасположенным к многочисленным опухолям, пациентам с единственной почкой или пациентам с двусторонней опухолью. Онкологический показатель эффективности и осложнений после этих процедур должен быть установлен в ходе клинических испытаний.

Адьювантная терапия

Адьювантная противоопухолевая вакцинация может

улучшить длительность безрецидивной выживаемости, особенно у пациентов с ТЗ ПКР. Цитокиновая терапия не улучшает выживаемость после нефрэктомии. Согласно данным контролируемых клинических испытаний показаний для адьювантной терапии после хирургии нет.

Хирургическое лечение метастатического ПКР (мПКР)

Нефрэктомия первичной опухоли является исцеляющей лишь в том случае, если при хирургической операции можно провести эксцизию всех опухолевых депозитов. Для большинства пациентов с мПКР нефрэктомия является лишь паллиативной процедурой. Мета-анализ двух рандомизированных исследований, сравнивающих нефрэктомию в сочетании с иммунотерапией и одну иммунотерапию, показал увеличение продолжительности жизни у пациентов, подверженных нефрэктомии. Нефрэктомия в комбинации с интерферона-альфа (ИФН-а) может быть рекомендована пациентам с хорошим общим статусом.

Полное удаление метастазов способствует улучшению клинического прогноза. У пациентов с метастазами их удаление следует проводить в случаях с операбельной опухолью и хорошим общим статусом пациентов. Удаление метастазов также можно предпринять у пациентов с резидуальными и операбельными метастатическими поражениями, ранее реагировавшими на иммунотерапию.

Радиотерапия при метастазах

Радиотерапию можно применить у избранных пациентов с неоперабельными поражениями головного мозга или костей; она может привести к значительному ослаблению симптомов.

Системная терапия мПКР

Химиотерапия

Химиотерапию считают неэффективной у пациентов с ПКР.

Иммунотерапия

Имеющиеся данные показывают, что иммунотерапия интерфероном-альфа (ИФН-а) успешна только у ограниченного числа пациентов: пациентов с хорошим общим состоянием, без прогрессирования заболевания с момента изначальной диагностики в течение > 1 года и преимущественно метастазированием в легкие в качестве единственного очага. Все последние рандомизированные исследования по сравнению анти-ангиогенных лекарств первой линии и ИФН-а монотерапии показали превосходство как сунитиниба (sunitinib), bevacizumab + ИФН-а так и темсиролимуса (Temsirolimus). ИФН-а монотерапия больше не рекомендуется в качестве терапии первой линии пациентам с мПКР.

Высокодозное болюсное введение интерлейкина-2 (ИЛ-2) дает длительный ополный ответ реакцию у ограниченного числа пациентов, однако, токсичность ИЛ-2 существенно выше, чем у ИФН-а. На сегодняшний день, не обнаружено превосходства ИЛ-2 либо ИФН-а при лечении пациентов с мПКР. Иммунотерапия с применением ИЛ-2 имеет благоприятное воздействие лишь на пациентов со светлоклеточным субтипом.

Сочетание цитокинов с или без дополнительной химиотерапии не улучшает общей выживаемости по сравнению с монотерапией.

Препараты, ингибирующие ангиогенез

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и ингибиторы тирозинкиназы показали эффективность в случаях со светлоклеточной ПКР. Ингибиторы тирозинкиназы увеличивают выживаемость без прогрессии в качестве первой и второй линии лечения ПКР.

- Сорафениб — оральные мультикиназные ингибиторы; доказал свою эффективность в качестве препарата второй линии после неудачной системной иммунотерапии
- Сунитиниб — оральные ингибиторы тирозинкиназы. В

фазе III в исследованиях первой линии сунитиниб в сравнении с ИФН-а доказал более длительную выживаемость без прогрессии (11 месяцев против 5) у пациентов группы низкого и умеренного риска. У пациентов, которые не проходили какой-либо терапии после исследования, общая выживаемость была дольше в группе терапии исключительно сунитинибом, чем у пациентов группы терапии исключительно ИФН-а (28,1 месяцев против 14,1 месяцев соответственно)

- Бевацизумаб (Bevacizumab) — моноклональное антитело, которое блокирует VEGF-A. Третья фаза двойного слепого плацебо-контролируемого исследования изучала присоединение ИФН-а к бевацизуму. В группах низкого и умеренного риска средняя выживаемость без прогрессии существенно увеличилась с 5,4 месяцев только с ИФН-а до 10,2 месяцев с бевацизумабом + ИФН-а.
- Темсиrolimus — специфический ингибитор мишени рапамицина у млекопитающих. Исследование фазы III показало возросшую общую выживаемость у пациентов с мПКР группы полохого риска при лечении Темсиrolimusом в качестве монотерапии по сравнению с лечением ИФН-а.
- Эверолимус (Everolimus) — оральный ингибитор mTOR. Недавние исследования фазы III среди пациентов, у которых предыдущая анти-VEGF-R терапия не имела успеха, показали выживаемость без прогрессии в 4 месяца с эверолимусом против 1,9 месяцев с плацебо.

Позиция этих и других новых агентов относительно первичного либо вторичного лечения мПКР по-прежнему находится в процессе исследования наряду с эффективностью комбинаций этих новых агентов; друг с другом либо с цитокинами или в адьювантной клинической ситуации. На текущий момент не имеется каких-либо данных по общей выживаемости в результате применения любого из этих новых агентов.

Рекомендации по проведению системной терапии

Ингибиторы тирозинкиназы должны рассматриваться в качестве лечения первой либо второй линии для пациентов с мПКР, как показано в Таблице 3.

Таблица 3: Рекомендации для системной терапии первой и второй линии в случаях мПКР

Терапия	Риск или прежняя терапия	Рекомендуемый препарат
• Терапия первой линии	Низкий или умеренный риск	– Сунитиниб – Бевацизумаб + ИФН-а
	Высокий риск	Темсиrolimus
• Терапия второй линии	Прежняя терапия цитокином	Сорафениб
	Прежняя терапия VEGFR Прежняя терапия mTOR(-)	Эверолимус Клинические исследования

Наблюдение после хирургии ПКР

Наблюдение после операции позволяет урологу отслеживать постоперационные осложнения, функцию почки, локальные рецидивы, рецидивы в контралатеральной почке и развитие метастазов. Главный резон для распознавания метастазов на ранней стадии заключается в увеличении возможностей хирургической резекции и, более того, в повышении эффективности системного лечения при наименьшем количестве опухолевой массы. Не существует общих рекомендаций по выбору метода и времени исследований для наблюдения. При использовании различных систем оценок и алгоритмов пациентов можно разделить на группы с низким, средним и высоким риском развития метастазов. Это позволяет урологу избирательно подходить к выбору процедуры визуализации и необходимости применения интенсивного контроля.

Признанного стандарта наблюдения пациентов с ПКР не существует.

Таблица 4: Пример режима наблюдения при мПКР (NB: данный пример не следует рассматривать как указание EAU по проведению последующего наблюдения)

Пациенты группы низкого риска
(pT1a N0 M0 G1-2)

Клиническое последующее наблюдение, контроль при помощи ежегодной рентгенографии грудной клетки, без рутинной КТ. Но контроль может быть отменен вследствие минимальности проявлений.

Пациенты группы промежуточного риска

(pT1b-2 N0 M0 и pT1a N0 M0G3-4)

Контроль при помощи КТ или рентгенографии грудной клетки каждые полгода в течение 2 лет и ежегодно в течение 5 лет.

Пациенты группы высокого риска
(все pT3-4 N1-2 M0)

Более интенсивное последующее наблюдение с применением КТ брюшной полости и грудной клетки через 3 месяца, каждые полгода в течение двух лет и далее ежегодно в течение 5 лет.

Метастатическая опухоль

Необходимо спланировать индивидуальное наблюдение.

Основой для текста этой небольшой брошюры служит более развернутое руководство EAU (ISBN 978-90-79754-09-0), которое доступно для всех членов Европейской ассоциации урологии на их вебсайте – <http://www.uroweb.org>.