

Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению рака почки

Введение

Данные рекомендации, разработанные Европейским обществом урологов (ЕОУ), призваны помочь в лечении данной категории злокачественных новообразований. В структуре всех злокачественных заболеваний на почечно-клеточный рак (ПКР) приходится 2—3%, при этом основная доля больных регистрируется в экономически развитых странах. Общий прирост заболеваемости в странах объединенной Европы ежегодно составляет 2%, за исключением Дании и Швеции. Возросшая частота случайно диагностированного ПКР обусловлена использованием таких инструментальных методов диагностики, как ультразвуковая и компьютерная томография (КТ). Несмотря на возросший уровень выявляемости, смертность от рака почки остается неизменной и не коррелирует с частотой данного заболевания. Пик заболеваемости приходится на 60—70 лет, соотношение мужчин и женщин — 1,5:1. Этиологические факторы заболевания включают в себя курение, ожирение и прием гипотензивных препаратов. Наиболее эффективными мерами профилактики признаны отказ от курения и борьба с лишним весом.

Диагностика и классификация

Во многих случаях опухоль не проявляет себя клинически и не определяется при пальпации до самых поздних стадий. Бессимптомные опухоли имеют меньшую стадию. Классическая триада симптомов при опухоли почки, включающая в себя боль в поясничной области, макрогематурию и пальпируемое новообразование, в настоящий момент встречается редко — 6—10%. Среди основных клинических признаков можно выделить: макрогематурию, пальпируемую опухоль, увеличивающееся варикоцеле и двусторонний отек нижних конечностей. Перечисленные симптомы должны служить показанием к инструментальному обследованию.

Паранеопластические симптомы, такие как гипертонзия, потеря веса, гипертермия, нейромиопатия, анемия, полицитемия, амилоидоз, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), нарушение функции печени, диагностируются примерно у 20—30% больных ПКР. У 20—30% пациентов заболевание выявляется в связи с развитием клинической картины, вызванной отдаленными метастазами.

Система стадирования (классификация TNM UICC 2002 г., рекомендована для стадирования ПКР)

Категория T

Tx — первичная опухоль не может быть оценена.

T0 — невыявленная первичная опухоль.

T1 — опухоль < 7 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой.

T1a — опухоль диаметром ≤ 4 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой.

T1b — опухоль > 4 см и < 7 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой.

T2 — опухоль диаметром ≥ 7 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой.

T3 — местно-распространенный процесс с инвазией в крупные венозные сосуды, ипсилатеральный надпочечник или паранефральную клетчатку, без прорастания фасции Герота.

T3a — опухоль прорастает в ткань ипсилатерального надпочечника или паранефральной клетчатки (включая перипельвикальную клетчатку), без инвазии фасции Герота.

T3b — опухолевый тромбоз ипсилатеральной почечной вены (ПВ), ее ветвей (включая мышечные ветви), либо нижней полой вены (НПВ), не достигающий уровня диафрагмы.

T3c — опухолевый тромбоз НПВ с возможной инвазией в ее стенку выше уровня диафрагмы.

T4 — опухоль прорастает фасцию Герота.

Категория N — Регионарные лимфоузлы

Nx — регионарные лимфоузлы не могут быть оценены.

N0 — непораженные регионарные лимфоузлы (основанием является отсутствие признаков злокачественного роста в более чем 8 удаленных лимфатических узлах; при удалении меньшего количества коллекторов решающую роль играет присутствие опухолевых клеток в удаленном препарате).

N1 — солитарный метастаз в регионарном лимфоузле.

N2 — метастатическое поражение более 1 регионарного лимфоузла.

Категория M

Mx — факт наличия отдаленных метастазов не может быть оценен.

M0 — отсутствие отдаленных метастазов.

M1 — наличие отдаленных метастазов.

Патоморфологическая классификация

Градиция атипии клеточного ядра, предложенная Furman, является наиболее распространенной системой оценки степени злокачественности ПКР. Морфологически выделяют следующие типы ПКР: светлоклеточный (80—90%), папиллярный (10—15%), хромофобный (4—5%), рак собирательных трубочек (1%). Перечисленные гистологические типы ПКР имеют разное клиническое течение и характеризуются раз-

личным ответом на проводимую терапию. Классификация Furman рекомендована для определения патоморфологических вариантов ПКР. Разработано большое количество номограмм и интегрированных прогностических систем, комбинирующих известные факторы прогноза. Данные номограммы могут быть полезны для подсчета вероятной выживаемости и определения необходимого режима наблюдения.

Рентгенологическое исследование при ПКР

Рентгенологическое исследование при ПКР должно включать в себя КТ высокой точности с внутривенным контрастированием. Это позволяет провести дифференциальный диагноз, а также получить информацию о функции и строении контралатеральной почки, стадировать злокачественный процесс, выявив экстраренальное распространение, вовлечение венозных магистралей, увеличение регионарных лимфоузлов и надпочечников. УЗИ органов брюшной полости и магнитно-резонансная томография (МРТ) должны быть исследованиями выбора при возможном опухолевом венозном тромбозе, почечной недостаточности либо аллергии на контрастное вещество. КТ органов грудной полости в полном объеме позволяет уточнить наличие метастазов в легких, однако рентгенография органов грудной клетки является стандартным методом исследования при первичном обследовании пациента с ПКР.

Другие методы лабораторной или инструментальной диагностики (радиоизотопное сканирование костей скелета, МРТ/КТ головного мозга, селективная ангиография, каваграфия) могут быть назначены только в определенных клинических ситуациях. Тонкоигольная чрескожная биопсия имеет ограниченные показания к использованию.

Лечение первичных больных с ПКР

Радикальная нефрэктомия остается золотым стандартом лечения локализованного ПКР. Хирургический метод в монорежиме является достаточным только при выполнении радикальной операции. При маленьких опухолях используются органосохраняющие операции. Однако единой точки зрения относительно объема радикального хирургического вмешательства в настоящее время не выработано. При отсутствии предоперационных КТ-признаков поражения ипсилатерального надпочечника рутинная адреналэктомия уже не является стандартом. В связи с тем что, по последним данным, расширенная лимфаденэктомия не влияет на выживаемость, удаление лимфатических коллекторов должно выполняться лишь с целью адекватного стадирования. Больные ПКР с опухолевым венозным тромбозом в качестве единственного признака распространенности процесса имеют лучший прогноз при условии радикально выполненной операции.

Селективная эмболизация сосудов первичной опухоли носит паллиативный характер и показана

при нарастающей макрогематурии или болевом синдроме у пациентов, которым невозможно провести хирургическое лечение, либо в качестве ишемизирующей манипуляции перед удалением крупных костных метастазов. Рутинное выполнение эмболизации перед радикальной нефрэктомией является неоправданным.

Органосохраняющие операции

Облигатными показаниями для выполнения резекции почки являются: значительное снижение либо отсутствие выделительной функции, гипоплазия/аплазия контралатеральной почки либо двустороннее опухолевое поражение. Среди относительных показаний можно выделить снижение функции контралатеральной почки и высокий риск послеоперационной острой почечной недостаточности, а также врожденные формы двустороннего ПКР с высокой вероятностью возникновения метастазов в контралатеральной почке. Элективным показанием к органосохраняющему вмешательству может служить локализованная форма ПКР при условии интактности контралатеральной почки. Резекция почки у пациентов с опухолью < 4 см способна обеспечить безрецидивную и отдаленную выживаемость, сравнимую с результатами радикальной нефрэктомии. Даже в группе пациентов с размером удаленной опухоли до 7 см зафиксированы результаты, сходные с результатами радикальной нефрэктомии, однако данный подход в настоящее время не является стандартом лечения. Если опухоль полностью удалена, то величина хирургического края (при отступе от опухоли более 1 мм) не ассоциирована с большей вероятностью возникновения местного рецидива. При условии выполнения резекции почки при новообразованиях большего размера последующее наблюдение должно быть более пристальным по причине увеличения риска рецидива по краю резекции.

Лапароскопическая нефрэктомия

В настоящее время лапароскопическая нефрэктомия стала стандартной операцией, ассоциированной с меньшей травматичностью по сравнению с открытыми хирургическими вмешательствами. При использовании лапароскопического доступа соблюдаются онкологические принципы открытой нефрэктомии, включающие раннюю перевязку почечных сосудов до выделения массива опухоли, широкое иссечение пораженного органа в пределах фасции Героты, избежание разрыва собственной капсулы почки. На сегодняшний день лапароскопическая нефрэктомия является рекомендованным стандартом лечения пациентов с категориями T1—2, при этом показатели безрецидивной выживаемости сопоставимы с таковыми при открытой нефрэктомии. Следует ожидать большего распространения данного метода в специализированных центрах и способствовать этому.

Лапароскопическая резекция почки при ПКР может быть альтернативой открытой резекции у ограниченного числа больных и должна выполняться хирургом, имеющим опыт подобных операций. Оптимальными показаниями для вмешательств такого типа являются сравнительно маленькие опухоли, располагающиеся на периферии почечной паренхимы. Хотя онкологическая радикальность данных вмешательств была признана сходной с таковой открытых резекций, результаты более серьезных исследований еще не опубликованы. К отрицательным сторонам лапароскопической резекции почки стоит отнести увеличение времени тепловой ишемии и процента интра- и послеоперационных осложнений по сравнению с открытыми операциями. Открытая резекция почки по сей день остается стандартом хирургического лечения. Практика лапароскопической резекции при ПКР должна быть ограничена крупными центрами с опытом лапароскопических операций.

Показания к различным методам хирургического лечения рака почки приведены в табл. 1.

Минимально инвазивные методы лечения

Минимально инвазивные методы лечения, такие как радиочастотная абляция, криоабляция, микроволновая абляция, а также абляция высокоинтенсивной сфокусированной ультразвуковой волной, признаны возможной альтернативой хирургическому методу. Потенциальные достоинства подобных методик могут заключаться в уменьшении болевого синдрома, амбулаторном режиме применения, а также возможности лечения пациентов, которым стандартная операция противопоказана в связи с высоким операционным риском. Таким образом, некоторые экспериментальные методики могут быть рекомендованы ограниченной категории больных с маленькими, случайно выявленными опухолями, располагающимися в корковом слое паренхимы почки, а также пациентам старшего возраста, больным с генетической предрасположенностью к первично-множественному раку, пациентам с единственной почкой или двусторонним пораже-

нием. Онкологическую состоятельность, а также процент осложнений после выполнения данных процедур, предстоит выяснить в будущих клинических исследованиях.

Адьювантная терапия

Адьювантная опухолевая вакцинация потенциально способна улучшить безрецидивную выживаемость, особенно у пациентов с категорией Т3. Адьювантная терапия цитокинами не влияет на выживаемость после нефрэктомии. В настоящее время показаний к адьювантной терапии после хирургического лечения вне рамок клинических протоколов нет.

Хирургическое лечение метастатического ПКР

При диссеминированном ПКР удаление почки с первичной опухолью носит радикальный характер только в том случае, если имеется возможность удаления отдаленных метастазов. У большинства пациентов с метастатическим ПКР нефрэктомия носит паллиативный характер. В метаанализе двух рандомизированных исследований, сравнивающих нефрэктомию в сочетании с иммунотерапией и только иммунотерапию, отмечено преимущество выживаемости оперированных пациентов. Больным с хорошим соматическим статусом может быть рекомендована паллиативная нефрэктомия в сочетании с терапией интерфероном- α .

Полное удаление всех метастатических очагов улучшает клинический прогноз при диссеминированном ПКР. Удаление метастазов рекомендовано пациентам с ограниченным количеством опухолевых очагов, возможностью их радикального хирургического удаления и хорошим соматическим статусом. Удаление метастазов также следует выполнять больным с резидуальной опухолью и доступными удалению очагами, «отреагировавшими» на предшествовавшую иммунотерапию.

Лучевая терапия при метастатическом ПКР

Лучевая терапия может быть использована при неудаляемых метастазах в головной мозг и костных поражениях, так как способна существенно уменьшить симптоматические проявления при указанных локализациях.

Таблица 1. Хирургическое лечение первичной опухоли в зависимости от категории Т

Категория	Вид операции	Доступ	Использование
Т1а	Органосохраняющая Радикальная нефрэктомия	Открытая Лапароскопическая Оправдана при отдельных показаниях	Стандарт лечения Доступна при большом опыте
Т1б—Т2	Радикальная нефрэктомия Органосохраняющая	Открытая Лапароскопическая	Адекватный рекомендованный объем, ассоциирован с более выраженным болевым синдромом Стандарт лечения Реально выполнимый объем в центрах с опытом подобных операций
Т3—Т4	Радикальная нефрэктомия	Открытая Лапароскопическая	Рекомендованный стандарт для большинства пациентов Возможна у ограниченного контингента больных

Таблица 2. *Пример режима наблюдения (не является рекомендацией ЕОУ)*

Группа риска	Режим наблюдения
Низкий риск (pT1a N0M0 G1—2)	Клиническое наблюдение, ежегодная рентгенография органов грудной клетки, без КТ (при отсутствии показаний). Режим наблюдения допускает пропуски визитов по определенным причинам
Средний риск (pT1b—2N0M0 и pT1aN0M0 G3—4)	Выполнение КТ либо рентгенографии органов грудной клетки каждые 6 мес в течение 2 лет и ежегодно в течение 5 лет
Высокий риск (все pT3—4N1—2M0)	Более интенсивное наблюдение, включающее КТ органов брюшной и грудной полости через 3 мес, затем — каждые 6 мес в течение 2 лет, далее — ежегодно в течение 5 лет
Метастатический ПКР	Индивидуальный режим наблюдения

Системная терапия при метастатическом ПКР

Химиотерапия: признана неэффективной при ПКР.
Иммунотерапия

Иммунотерапия с использованием интерферона-α является предпочтительной для пациентов с хорошим соматическим статусом и ожидаемой продолжительностью жизни более года, а также наличием метастазов только в легкие. Интерферон-α признан стандартом первой линии терапии, однако эффективность его ограничена.

У небольшой доли больных после иммунотерапии интерлейкином-2, особенно в высокодозном режиме, регистрируются полные эффекты. Токсичность у интерлейкина-2 существенно выше, чем у интерферона-α. Эффективность интерлейкина-2 и интерферона-α одинакова. Сочетанное применение данных цитокинов не улучшает результаты лечения. Рекомендуется использовать интерферон-α и интерлейкин-2 лишь в монорежиме.

Комбинация цитокинов с химиопрепаратами не увеличивает общую выживаемость по сравнению с монотерапией цитокинами.

Ингибиторы ангиогенеза

В настоящее время таргетная терапия, направленная на подавление опухолевого ангиогенеза, является приоритетным направлением исследований. При ПКР ингибирование антителами сосудистого эпителиального фактора роста и подавление тирозинкиназ продемонстрировало эффективность. Ингибиторы тирозинкиназ увеличивают безрецидивную выживаемость в качестве как первой, так и второй линии терапии метастатического ПКР.

Сорафениб — пероральный мультикиназный ингибитор с доказанной эффективностью в качестве второй линии терапии при ПКР, резистентном к цитокинам.

Сунитиниб — в исследованиях II фазы в качестве терапии второй линии у больных диссеминированным ПКР позволил добиться частичного эффекта в 40%, стабилизации — в 30% случаев при длитель-

ности эффекта ≥3 мес. В рандомизированном исследовании Сунитиниб в качестве первой линии терапии продемонстрировал достоверное увеличение общей выживаемости по сравнению с интерфероном-α (медиана 11 и 5 мес соответственно) у больных групп умеренного и низкого риска.

Темсиролиму — специфический ингибитор mTOR. В исследовании III фазы темсиролиму продемонстрировал увеличение общей выживаемости у пациентов с метастатическим ПКР группы высокого риска по сравнению

с интерфероном-α.

Место этих новых препаратов в качестве первой или второй линии терапии диссеминированного ПКР окончательно не определено. Не оценена и эффективность их использования в комбинации друг с другом, цитокинами, а также в качестве адьювантной терапии. Нет данных относительно общей выживаемости при использовании этой группы препаратов.

Рекомендации по системной терапии

Ингибиторы тирозинкиназы должны быть рекомендованы в качестве первой и второй линии терапии метастатического ПКР.

Сорафениб рекомендован в качестве второй линии терапии метастатического ПКР.

Сунитиниб рекомендован в качестве первой линии терапии в группе умеренного и хорошего прогноза при метастатическом ПКР.

Темсиролиму рекомендован в качестве первой линии терапии в группе плохого прогноза при метастатическом ПКР.

Наблюдение после хирургического лечения

Динамическое наблюдение после хирургического лечения позволяет регистрировать послеоперационные осложнения, мониторировать почечную функцию, диагностировать местные рецидивы и метастазы в контралатеральную почку и другие органы. Главной целью наблюдения является своевременное выявление рецидива заболевания, позволяющее радикально удалить опухоль или назначить адекватное системное лечение. Рекомендаций относительно оптимальных методов и сроков наблюдения нет. С учетом существующих прогностических систем пациентов можно отнести к группам низкого, умеренного и высокого риска прогрессирования, что следует принимать во внимание при выборе тактики динамического наблюдения (табл. 2). Однако доказательного стандарта по наблюдению пациентов с ПКР не разработано.

*Публикация подготовлена
В.Б. Матвеевым, М.И. Волковой*