



Клинические рекомендации

## Рак паренхимы почки

МКБ 10: **C64**

Год утверждения (частота пересмотра): **2017 (пересмотр каждые 3 года)**

Профессиональные ассоциации:

- Российское общество урологов
- Российское общество онкоурологов
- Ассоциация онкологов России
- Российское общество клинической онкологии

### Утверждены

Российским Обществом Урологов  
Российское общество онкоурологов  
Ассоциация онкологов России

### Согласованы

Научным советом Министерства  
Здравоохранения Российской Федерации  
\_\_\_\_\_201\_ г.

## Оглавление

Ключевые слова.....	3
Список сокращений .....	4
Термины и определения .....	5
1. Краткая информация.....	6
2. Диагностика.....	10
3. Лечение .....	18
4. Профилактика и диспансерное наблюдение .....	30
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	31
Список литературы .....	32
Приложение А1. Состав Рабочей группы.....	327
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	388
Приложение А3. Связанные документы.....	38
Приложение Б. Алгоритм ведения пациента с метастатическим почечно-клеточным раком.....	39
Приложение В. Информация для пациента.....	40

## Ключевые слова

- рак почки
- почечноклеточный рак
- радикальная нефрэктомия
- резекция почки
- таргетная терапия

## Список сокращений

- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ДИ – доверительный интервал
- ИЛ-2 – интерлейкин-2
- ИФН — интерферон
- КТ — компьютерная томография
- ЛДГ — лактатдегидрогеназа
- ЛУ — лимфатические узлы
- МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
- ОПН — острая почечная недостаточность
- ПКР — почечно-клеточный рак
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- РН – радикальная нефрэктомия
- РП – резекция почки
- РЧА – радиочастотная абляция почки
- УД — уровень доказательности
- УЗИ — ультразвуковое исследование
- ЩФ – щелочная фосфатаза
- ЭКГ — электрокардиография
- DCM (анг. Database Consortium Model) – модель, построенная на объединённой базе данных
- ECOG PS (анг. Eastern Cooperative Oncology Group performance status) – общее состояние пациента по шкале, разработанной Восточной онкологической группой
- mTOR (анг. mammalian target of rapamycin) – мишень рапамицина млекопитающих
- MSKCC (анг. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) – центр по лечению рака Слоун-Кеттеринг
- SSIGN (анг. Stage Size Grade Necrosis) — оценка по прогностической шкале, учитывающей стадию, размер, степень злокачественности опухоли и наличие в ней очагов некроза
- UISS (анг. University of California Los Angeles integrated staging system) — интегрированная прогностическая шкала, разработанная в Калифорнийском университете в Лос-Анджелесе
- VEGF (анг. Vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов

## Термины и определения

**Радикальная нефрэктомия** – метод оперативного лечения рака почки, заключающийся в её удалении.

**Резекция почки** – метод оперативного лечения рака почки, заключающийся в проведении органосохраняющей операции, предусматривающей удаление опухоли с минимальным количеством прилежащей к ней «здоровой» паренхимы почки.

**Криоабляция почки** – минимально-инвазивный метод лечения, предусматривающий лечебное воздействие на опухоль путём локального формирования зоны очень низкой температуры (-40°C и ниже).

**Генерализованный почечноклеточный рак** – рак почки с метастазами.

**Метастазэктомия** – операция, предусматривающая хирургическое удаление метастаза.

# 1. Краткая информация

## 1.1 Определение

Рак паренхимы почки (почечно-клеточный рак – ПКР)– злокачественная опухоль почки, которая чаще всего представляет собой карциному и развивается из эпителия проксимальных канальцев или из собирательных трубочек.

## 1.2 Этиология

Этиологические факторы следующие:

- Курение — в ряде исследований показано возрастание риска на 30– 60% у курящих по сравнению с некурящими.
- Ожирение (увеличивает частоту заболеваемости раком почки на 20%), сахарный диабет.
- Артериальная гипертензия увеличивает риск развития заболевания на 20%.
- Лекарственные препараты — длительное применение мочегонных препаратов увеличивает риск развития рака почки на 30% и более.

## 1.3 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 [1].

В структуре злокачественных новообразований ПКР в России составляет 4,6% у мужчин и 3,2% у женщин [2]. По темпам прироста онкологической заболеваемости за период с 2005 по 2015 год ПКР устойчиво занимает одно из ведущих мест (28,61 %). Стандартизованный показатель заболеваемости населения России злокачественными опухолями почки в 2015 году составил 9,77 на 100.000 населения. Рост заболеваемости ПКР обусловлен как истинными причинами, так и улучшением ранней диагностики. В настоящее время в 25–40% случаев заболевание выявляют случайно.

Несмотря на улучшение методов диагностики данной патологии, высокую частоту (40- 60%) локализованного ПКР, у 20–25% больных ПКР при первичном обследовании выявляют отдаленные метастазы. Стандартизованный показатель смертности населения России от злокачественных опухолей почки составил – 3,27 на 100 000 населения [2].

Рост заболеваемости раком почки обусловлен улучшением ранней диагностики с помощью трансабдоминального ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ). В настоящее время в 25–40% случаев заболевание выявляют случайно при профилактическом обследовании. У 25–30% больных раком почки при начальном обследовании выявляют метастазы [9, 22].

#### **1.4 Кодирование по МКБ - 10**

С64 Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки

#### **1.5 Классификация МКБ-О**

8260/3 Папиллярный почечно-клеточный рак

8312/3 Почечно-клеточная аденокарцинома

8316/3 Почечно-клеточный рак, ассоциированный с кистой

8317/3 Почечно-клеточный рак, хромофобный

8318/3 Почечно-клеточный рак, веретенноклеточный (саркомоподобный)

8319/3 Рак собирательных трубочек почки

Рак канальцев Беллини

Почечно-клеточный рак из собирательных трубочек

8325/0 Метанефральная аденома

8361/0 Юкстагломерулярная опухоль

Ренинома

8959/0 Доброкачественная кистозная нефрома

8959/1 Кистозная частично дифференцированная нефробластома

8959/3 Злокачественная кистозная нефрома

8960/3 Нефробластома (опухоль Вильмса)

8964/3 Светлоклеточная саркома почки

8965/0 Нефрогенная аденофиброма

8966/0 Реномедуллярная интерстициальная опухоль

Реномедуллярная фиброма

8967/0 Оссифицирующая опухоль почки

## **1.6 Классификация**

### **1.6.1 TNM-классификация (2009)**

#### **T — первичная опухоль.**

- T<sub>x</sub> — первичная опухоль не может быть оценена.
- T<sub>0</sub> — нет подтверждений наличия первичной опухоли.
- T<sub>1</sub> — опухоль  $\leq 7$  см в наибольшем измерении, не выходит за пределы

почки:

- C T<sub>1a</sub> — опухоль  $\leq 4$  см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки;
- C T<sub>1b</sub> — опухоль  $>4$  см, но  $<7$  см в наибольшем измерении.

- T<sub>2</sub> — опухоль  $\geq 7$  см, в наибольшем измерении, не выходит за пределы

почки:

- C T<sub>2a</sub> — опухоль  $>7$  см, но  $\leq 10$  см, не выходит за пределы почки;
- C T<sub>2b</sub> — опухоль  $>10$  см, но не выходит за пределы почки.

- T<sub>3</sub> — опухоль распространяется в крупные вены или прорастает надпочечник, но не распространяется за пределы фасции Героты:

- C T<sub>3a</sub> — опухоль макроскопически распространяется на почечную вену или её сегментарные вены (с мышечной стенкой), либо опухоль прорастает в периренальные ткани и/или почечный синус (в клетчатку, окружающую почечную лоханку), но не выходит за пределы фасции Героты;
- C T<sub>3b</sub> — опухоль макроскопически распространяется в нижнюю полую вену ниже уровня диафрагмы;
- C T<sub>3c</sub> — опухоль макроскопически распространяется в нижнюю полую вену выше уровня диафрагмы или прорастает стенку нижней полой вены.

- T<sub>4</sub> — опухоль распространяется за пределы фасции Героты (и может прорасти в ипсилатеральный надпочечник).

#### **N — регионарные лимфатические узлы.**

- N<sub>x</sub> — регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.
- N<sub>0</sub> — отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах.
- N<sub>1</sub> — метастаз в одном лимфатическом узле.
- N<sub>2</sub> — метастазы более чем в одном лимфатическом узле.

#### **M — отдалённые метастазы.**

- M<sub>x</sub> — отдалённые метастазы не могут быть оценены.
- M<sub>0</sub> — отсутствие отдалённых метастазов.



- M1 — отдалённые метастазы.

Соответствие стадий опухолевого процесса в зависимости от категорий TNM представлены в табл. 1.

**Таблица 1** – Соответствие стадий опухолевого процесса категориям TNM

Стадия	Категория Т	Категория N	Категория M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1,T2,T3	N1	M0
IV	T4	N любое	M0
	T любое	N2	M0
	T любое	N любое	M1

Традиционно почечно-клеточный рак классифицировали в соответствии с ядерной или клеточной морфологией. Современные морфологические, цитогенетические и молекулярные исследования позволяют выделить 5 типов рака [10]:

- светлоклеточный — 80–90%;
- папиллярный — 10–15%;
- хромофобный — 4–5%;
- онкоцитарный — 2–5%;
- протоковый — 1–2%.

### 1.6.2 Классификация Босняка кистозных образований почки [55]

В классификации Босняка кистозные образования почки делят на пять категорий в зависимости от данных КТ и МРТ, что позволяет оценить риск злокачественного перерождения [51, 52]. В этой классификации указывается также способ лечения в зависимости от категории кисты (табл. 2).

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 3)

**Таблица 2** – Классификация Босняка кистозных образований почки

Категория по Босняку	Особенности	Результат исследования
I	Простая доброкачественная с тонкой стенкой, не содержит септ, очагов обызвествлений и солидных компонентов. По плотности соответствует воде и не контрастируется	Доброкачественная киста

II	Доброкачественная киста, в которой могут быть немногочисленные тонкие септы. В стенке или септах возможны мелкие очаги обызвествления. Гомогенное гипоинтенсивное по сравнению с паренхимой образование диаметром <3 см, с чёткими границами накапливающее контраст	Доброкачественная киста
IIФ	В кистах, относящихся к этой категории, может быть больше тонких септ. Возможно незначительное усиление септ и стенки кисты, а также минимальное утолщение их. В кисте могут быть относительно крупные очаги обызвествления, имеющие нодулярную структуру, но не накапливающие контрастное вещество. Мягкотканые элементы, усиливающие сигналы, отсутствуют. К этой категории относятся также расположенные полностью интратанально кистозные образования диаметром $\geq 3$ см, не накапливающие контрастное вещество, имеющие чётко очерченные границы и повышенную плотность	Необходимо наблюдение больного. Иногда возможно злокачественное перерождение
III	Кистозные образования с неровными утолщёнными стенками или септами, в которых может накапливаться контрастное вещество (контрастное усиление)	Показано хирургическое иссечение или наблюдение в динамике. Более чем в 50% случаев кисты III категории бывают злокачественными –
IV	Явно злокачественные кисты, содержащие мягкотканый компонент, для которого характерно контрастное усиление	Рекомендуется хирургическое удаление. В основном это злокачественные новообразования

## 2. Диагностика

### 2.1 Жалобы и анамнез

*На ранних стадиях рак почки протекает бессимптомно. Клинические симптомы (классическая триада), такие, как гематурия, пальпируемая опухоль, боль в поясничной области, в настоящее время встречаются относительно редко. В 50% случаев и более ПКР диагностируют случайно при УЗИ и/или КТ. При гематурии (см. клинические рекомендации «Гематурия») необходимо исключить опухоли верхних мочевых путей и мочевого пузыря. У 15% больных отмечается артериальная гипертензия. При*

*опухолем тромбозе нижней полой вены может возникать синдром сдавления нижней полой вены (отёки ног, расширение подкожных вен живота, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, появление варикоцеле).*

**Уровень убедительности рекомендаций D** (уровень достоверности доказательств – 4)

## **2.2 Физикальное обследование**

*Пальпируемая опухоль в настоящее время встречается относительно редко.*

- При физикальном обследовании рекомендуется обратить внимание на наличие у пациента следующих симптомов:
  - боль в пояснице,
  - макрогематурия,
  - пальпируемое образование в брюшной полости,
  - наличие расширенных вен мошонки (появление расширения вен в «зрелом» возрасте).

**Уровень убедительности рекомендаций C** (уровень достоверности доказательств – 3)

**Комментарии:** *данные симптомы выявляются в 6–10% случаев.*

## **2.3 Лабораторная и морфологическая диагностика**

- Рекомендуется выполнение общего анализа мочи.

**Уровень убедительности рекомендаций D** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** *наиболее часто обнаруживают микрогематурию (в осадке мочи гемоглобин и эритроциты) или необходимо обратить внимание на наличие микрогематурии [9, 22].*

- Рекомендуется выполнение биохимического анализа крови.

**Уровень убедительности рекомендаций D** (уровень достоверности доказательств – 4)

**Комментарии:** *необходимо обратить внимание на повышение концентрации мочевины, креатинина, щелочной фосфатазы (метастазы в печень, кости), лактатдегидрогеназы (ЛДГ). До проведения операции определяют концентрацию кальция в сыворотке крови (отмечают связь между её изменением и паранеопластическими проявлениями, которые могут привести к неблагоприятному исходу).*

- Рекомендуется проведение патоморфологического исследования ткани.

**Уровень убедительности рекомендаций D** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** для уточнения структуры опухоли, определения прогноза течения заболевания и необходимости продолжения различных видов терапии проводят патоморфологическое исследование ткани, полученной в результате операции или биопсии.

#### **2.4 Инструментальная диагностика**

- Рекомендуется ультразвуковое исследование органов забрюшинного пространства (почек), в ряде случаев – УЗИ органов брюшной полости.

**Уровень убедительности рекомендаций D** (уровень достоверности доказательств – 4)

**Комментарии:** *УЗИ является скрининг-методом. Большинство опухолей паренхимы почки выявляют при УЗИ во время профилактических осмотров или в связи с другими заболеваниями. УЗИ позволяет выявить объёмное образование почки, провести дифференциальную диагностику между кистозным образованием и солидной опухолью, оценить состояние зон локорегионарного метастазирования, интраоперационно оценить локализацию и размер новообразования при выполнении резекции почки, определить протяжённость опухолевого тромбоза нижней полой вены, распространённость поражения печени. Точность УЗИ при выявлении маленьких (до 3 см) опухолей почки составляет 79% по сравнению с 67% при экскреторной урографии [20].*

- Рекомендуется компьютерная томография органов забрюшинного пространства (почек) с внутривенным контрастированием, в ряде случаев – КТ органов брюшной полости.

**Уровень убедительности рекомендаций 2a** (уровень достоверности доказательств - B)

**Комментарии:** *КТ – наиболее информативный метод обследования, позволяющий оценить распространённость и локализацию процесса, состояние зон регионарного метастазирования, вовлечение чашечно-лоханочной системы, метастатическое поражение органов брюшной полости, распространение опухоли на почечную и нижнюю полую вены. В настоящее время применяют мультиспиральную КТ с обязательным внутривенным контрастированием. Точность мультиспиральной КТ в диагностике заболеваний, в том числе и рака почки, составляет 95%. КТ позволяет визуализировать узел как в паренхиме, так и в мочевых путях. Дифференциальную диагностику проводят с доброкачественными*

новообразованиями (почечной ангиомиолипомой, патогномичный признак которой — наличие жировых включений) онкоцитомой и др. [39]. Увеличение размеров, дефекты наполнения почечной вены указывают на вовлечение её в опухолевый процесс. МСКТ с контрастированием в сосудистую фазу исследования позволяет оценить сосудистое строение почек, что важно при планировании хирургического вмешательства. В последнее время стало использоваться 3D-моделирование патологического процесса с виртуальным хирургическим вмешательством (резекцией) почки с опухолью. В последние годы при органосохраняющих, органоуносящих операциях при опухолях (опухолях) почек, а также при планировании трудно выполнимых нефрэктомий стала широко использоваться новейшая методика — 3D-компьютерное моделирование патологического процесса и виртуальное планирование операций на основе первичных данных МСКТ органов брюшной полости с контрастным усилением. Метод позволяет виртуально выполнить все предстоящие этапы оперативного вмешательства с учётом индивидуальной, персонифицированной анатомии пациента, разработать меры по профилактике как интраоперационных, так и послеоперационных осложнений, сведя их к минимуму [6–9].

- Рекомендуется рентгенография грудной клетки.

**Уровень убедительности рекомендаций 2а** (уровень достоверности доказательств – С)

**Комментарии:** рентгенография грудной клетки выполняется для выявления метастатического поражения лёгких. Диагностическая точность рентгенографии несколько ниже, чем КТ органов грудной клетки.

- Рекомендуется компьютерная томография грудной клетки.

**Уровень убедительности рекомендаций 2а** (уровень достоверности доказательств – С)

**Комментарии:** компьютерная томография грудной клетки — наиболее чувствительный метод оценки состояния лёгких. КТ грудной клетки выполняют первично, а также при подозрении на метастатическое поражение лёгких при обычной рентгенографии.

- Рекомендуются остеосцинтиграфия и КТ головного мозга.

**Уровень убедительности рекомендаций 2а** (уровень достоверности доказательств – В).

**Комментарии:** остеосцинтиграфия и КТ головного мозга показаны пациентам с III-IV стадией рака почки, а также больным с симптомами, которые могут быть проявлениями метастатического процесса.

- Рекомендуется ангиография почечных сосудов

**Уровень убедительности рекомендаций 2a** (уровень достоверности доказательств – В)

**Комментарии:** *прямая ангиография в последнее время проводится редко ввиду применения МСКТ, которая отвечает на все диагностические вопросы. Ангиография в основном проводится при планировании эмболизации почечных артерий.*

- Рекомендуется магнитно-резонансная томография органов брюшинного пространства (почек), в ряде случаев – МРТ органов брюшной полости.

**Уровень убедительности рекомендаций 2a** (уровень достоверности доказательств – В)

**Комментарии:** *МРТ при опухолях почек проводится в основном при выявлении жидкостных образований в почке для дифференциальной диагностики почечно-клеточного рака кистозной формы и рака в кисте от доброкачественных жидкостных образований [4]. Безусловные плюсы МРТ — возможность хорошей визуализации протяжённых жидкостных трубчатых структур, таких, как магистральные сосуды, что важно у больных опухолевым тромбозом. Риск злокачественного перерождения кистозного образования почки в зависимости от данных КТ и МРТ позволяет оценить классификация Босняка [51, 52]. В этой классификации указывается также способ лечения в зависимости от категории кисты (табл. 2).*

- Не рекомендуется позитронно-эмиссионная томография.

**Уровень убедительности рекомендаций 4** (уровень достоверности доказательств – С)

**Комментарии:** *роль позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в диагностике ПКР и наблюдении за больным после проведенного лечения окончательно не ясна, поэтому ПЭТ в настоящее время не является стандартным методом исследования [41].*

- Рекомендуется чрескожная биопсия почки.

**Уровень убедительности рекомендаций 2a** (уровень достоверности доказательств – В)

**Комментарии:** *биопсия почки проводится в отдельных случаях по строгим показаниям. Чрескожную биопсию при опухоли почки выполняют с целью установления гистологического диагноза, когда на основании рентгенологических данных установить природу опухоли не удаётся; для отбора больных с небольшой опухолью для наблюдения в динамике; для уточнения гистологической природы опухоли перед её удалением или применением аблативных методов лечения; для отбора больных с метастазами, наиболее подходящих для таргетной*

фармакологической терапии. Цель биопсии – уточнить природу опухоли (злокачественная или доброкачественная), её гистологический тип и градацию.

## 2.5 Прогностические факторы

- Рекомендуется оценивать анатомические, гистологические и клинические факторы для определения прогноза течения заболевания.

**Уровень убедительности рекомендаций 2а** (уровень достоверности доказательств – В)

**Комментарии:** факторы, которые влияют на прогноз заболевания у больных ПКР, делят на анатомические, гистологические, клинические и молекулярные.

К анатомическим прогностическим факторам относят размер опухоли, прорастание опухоли в почечную вену (вены), выход опухоли за пределы почечной капсулы, вовлечение надпочечника в опухолевый процесс, поражение метастазами лимфатических узлов и других органов (отдалённые метастазы).

Гистологические прогностические факторы включают градацию по Фурману, гистологические подтипы, саркоматоидные элементы, микрососудистую инвазию, очаги некроза опухоли, инвазию собирательной системы. Градация по Фурману, основанная на морфологических особенностях клеточного ядра, — наиболее распространённая гистологическая система градации ПКР. По классификации ВОЗ выделяют три основных гистологических типа ПКР: обычный (светлоклеточный) (80–90%), папиллярный (10–15%), хромофобный (4–5%). Правомочность выделения указанных морфологических типов ПКР подтверждается различиями, выявленными при цитогенетическом и молекулярно-биологическом исследовании этих опухолей. При однофакторном анализе между этими типами ПКР обнаружены небольшие различия в отношении прогноза: наиболее благоприятный прогноз при хромофобном ПКР, наименее благоприятный — при светлоклеточном. Однако прогностическая значимость принадлежности к тому или иному гистологическому типу утрачивается при стратификации опухоли по стадиям. Папиллярный ПКР, в свою очередь, делится на два типа: тип 1, отличающийся относительно низкой степенью злокачественности, хромофильностью цитоплазмы клеток и благоприятным прогнозом; тип 2, характеризующийся высокой

степенью злокачественности, хромофильной цитоплазмой клеток и выраженной склонностью к метастазированию.

При прогнозировании по клиническим факторам учитывают: общее состояние больного, местные симптомы, количество тромбоцитов, наличие кахексии и анемии.

- Рекомендуется использовать прогностические системы и номограммы

### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

**Комментарии:** прогностические системы и номограммы имеют дополнительную прогностическую значимость по сравнению с классификацией по системе TNM и градацией степени злокачественности опухоли по Фурману. Важное достоинство разработанных номограмм — их высокая прогностическая точность и объективность оценки любого нового прогностически значимого параметра. Перед включением в прогностическую систему нового прогностического фактора следует проверить, превосходит ли он по своей прогностической значимости принятую в качестве эталонной прогностическую систему, основанную на результатах гистологического исследования. Недавно были разработаны новые номограммы с очень высокой точностью дооперационного прогнозирования. В табл. 3 подытожены сведения о созданных к настоящему времени системах оценки прогноза при ПКР.

**Таблица 3** - Обобщение анатомических, гистологических и клинических факторов, включаемых в большинство прогностических моделей для больных с локализованным и метастатическим почечно-клеточным раком

Прогностические модели	Факторы											
	Стадия TNM	ECOG PS	Индекс Карновского	Симптомы ПКР	Градация по Фурману	Некроз опухоли	Размер опухоли	Время от момента установления диагноза до начала лечения	ЛДГ	Уровень кальция откорректированный	Гемоглобин	Нейтрофилы



Локализация ПКР	UISS	X	X			X								
	SSIGN	X				X	X	X						
	Номограммы Каракевича	X			X	X								
Метастатический ПКР	MSKCC			X					X	X	X	X		
	Модель Хенга			X					X		X	X	X	X

**Примечания.** ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) — общее состояние по шкале Западной кооперированной онкологической научно-исследовательской группы; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) — Мемориальный онкологический центр им. Слоуна–Кеттеринга; PS (performance status) — общее состояние (качество жизни); SSIGN (Stage Size Grade Necrosis) — оценка по прогностической шкале, учитывающей стадию, размер, степень злокачественности опухоли и наличие в ней очагов некроза; UISS (University of California Los Angeles integrated staging system) — интегрированная прогностическая шкала, разработанная в Калифорнийском университете в Лос-Анджелесе.

- При стадировании больных раком почки рекомендуется:
  - использовать современную систему TNM, так как она помогает выбрать тактику лечения и оценить прогноз;

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2b)

- использовать также систему градации по Фурману;

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2b)

- при метастатическом раке использовать систему стратификации, чтобы выбрать адекватный метод лечения первой линии;

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2b)

- Все относительно редкие опухоли почки, кроме ангиомиолипомы, невозможно дифференцировать от ПКР на основании результатов лучевых методов исследования. Поэтому тактика лечения их такая же, как при ПКР.

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 3)

- При кистозных поражениях почки, соответствующих III категории по классификации Босняка, показано активное наблюдение или хирургическое лечение в объеме иссечения кисты / резекции почки. При кистозных образованиях IV категории следует выполнить резекцию почки.

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 3)

- При редких типах опухолей почки в далеко зашедшей стадии стандартизированного подхода к лечению не существует.

**Уровень убедительности рекомендаций D** (уровень достоверности доказательств – 4)

## 3. Лечение

### 3.1 Хирургическое лечение

#### 3.1.1 Хирургическое лечение рака почки

*Хирургическое удаление опухоли — основа лечения ПКР, с помощью которого можно добиться выздоровления больного [55].*

- Рекомендуется радикальная нефрэктомия.

**Уровень убедительности рекомендаций 1a** (уровень достоверности доказательств – A)

**Комментарии:** *это основной метод лечения рака почки, распространённый с начала XX века. Радикальная нефрэктомия включает: удаление почки и околопочечной клетчатки, а также резекцию надпочечника. Преимущества по сравнению с простой нефрэктомией — уменьшение количества местных рецидивов [36]. Вовлечение надпочечника в опухолевый процесс со стороны поражения выявляют в 4% случаев, чаще всего оно связано с поражением верхнего полюса почки или с местнораспространённым или метастатическим процессом [6, 37, 38]. Степень вовлечения надпочечника может быть определена с помощью предоперационной КТ или мультиспиральной КТ. Удаление надпочечника обязательно должно быть выполнено у больных с большими опухолевыми образованиями верхнего полюса почки.*

*Показания к радикальной нефрэктомии:*

- *локализованный процесс (T1–2N0M0), опухоль размером более 4 см при невозможности резекции почки;*
- *местнораспространённый процесс (T3–4N0–1M0);*
- *опухолевая инвазия почечной и нижней полой вен.*

*Радикальная нефрэктомия не является стандартным лечением ПКР в ранней стадии (T1).*

*Паллиативная нефрэктомия показана больным диссеминированным раком почки с целью уменьшения интоксикации, снижения интенсивности болевого синдрома, купирования профузной макрогематурии, а также больным, получающим иммунотерапию, лечение ингибиторами тирозинкиназы или другую терапию модификаторами биологического ответа. Хирургические доступы: срединный лапаротомный — обеспечивает физиологичное положение больного на столе, быстроту выполнения*

*операции, возможность ревизии и оперирования на всех отделах брюшной полости, малого таза и на контралатеральной почке, а также выполнения лимфаденэктомии [3]; торакоабдоминальный и подрёберный (Шеврона) доступы обеспечивают лучшую экспозицию верхних отделов брюшной полости, особенно удобны при больших опухолях верхнего полюса почки [11].*

- Рекомендуется лимфаденэктомия.

### **Уровень убедительности рекомендаций 3 (уровень достоверности доказательств – С)**

- Не рекомендовано выполнение расширенной лимфаденэктомии при опухолях категории T1 при отсутствии данных, свидетельствующих об увеличении лимфоузлов

### **Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств - Ib).**

**Комментарии:** *лимфаденэктомия рекомендуется у отдельных пациентов по показаниям. Частота метастазирования ПКР в различные группы лимфатических узлов приведена ниже [3, 8].*

*При раке правой почки: лимфатические узлы ворот почки — 30%; латерокавальные лимфатические узлы — 13%; прекавальные лимфатические узлы — 24%; аортокавальные лимфатические узлы — 47%; ретрокавальные лимфатические узлы — 27%.*

*При раке левой почки: лимфатические узлы ворот почки — 41%; латероаортальные лимфатические узлы — 37%; преаортальные лимфатические узлы — 19%; аортокавальные лимфатические узлы — 11%; ретроаортальные лимфатические узлы — 41%.*

*Лимфаденэктомию не выполняют у больных с опухолью размером менее 4 см. Результаты лимфаденэктомии остаются спорными. У 10–20% больных регионарные лимфатические узлы вовлечены без клинически очевидных отдалённых метастазов [12, 23, 34].*

- Рекомендуется лапароскопическая радикальная нефрэктомия.

### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b)**

**Комментарии:** *показание к лапароскопической нефрэктомии — рак почки T1–T2N0. Доступы — трансперитонеальный и внебрюшинный [33]. При наличии в анамнезе вмешательств на органах брюшной полости внебрюшинный доступ предпочтительнее [32]. При достаточной квалификации хирурга операционное время при лапароскопической нефрэктомии не превышает время открытой операции при значительно меньшей травматичности*

эндоскопического доступа. Потребность в наркотических анальгетиках снижается (1–2 дня), и пациенты могут быть выписаны на 3–4-е сутки после операции. По качеству жизни в послеоперационном периоде лапароскопическая нефрэктомия имеет преимущества по сравнению с открытой нефрэктомией [31]. При лапароскопической радикальной нефрэктомии по сравнению с открытой нефрэктомией частота осложнений меньше.

- Рекомендуется органосохраняющее лечение при локализованном ПКР.

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств –1а).

**Комментарии:** органосохраняющее лечение включает резекцию и энуклеацию почки [10]. Различают следующие виды резекции почки: клиновидную, плоскостную (резекция полюса), атипичную, геминефрэктомия, экстракорпоральную резекцию с аутотрансплантацией. При резекции почки необходимо соблюдать следующие общие принципы: минимальное время ишемии; удаление опухоли в пределах здоровых тканей; герметичное ушивание вскрытой собирательной системы почки; тщательный гемостаз; укрывание дефекта почечной паренхимы мышечно-фасциальным, жировым или брюшным лоскутом [10, 14].

*Показания к резекции почки могут быть:*

- абсолютными (опухоль единственной почки, опухоли обеих почек, выраженная почечная недостаточность - креатинин сыворотки >250 мкмоль/л);
- относительными (хроническая почечная недостаточность - креатинин сыворотки 150–250 мкмоль/л, адекватная функция почек при наличии другой урологической патологии - мочекаменной болезни, доброкачественной гиперплазии предстательной железы), избирательными (нормальная функция контралатеральной почки).
- элективными (небольших размеров опухоль почки при наличии «здоровой» контралатеральной почки).

Частота локальных рецидивов после резекции почки составляет 4–10% [10, 16, 17, 30, 42, 43]. Тем не менее общая выживаемость этих больных равна таковой у больных с подобной стадией, подвергшихся радикальной нефрэктомии [35, 41, 44]. Таким образом, органосохраняющее лечение оправдано у больных с небольшими

опухолями (до 4 см) и нормальной контралатеральной функцией почки. К наиболее частым осложнениям резекции почки относят: а) кровотечение (2%), чаще в просвет чашечно-лоханочной системы или забрюшинное пространство; б) формирование мочевого свища (17%) — следствие негерметичного ушивания чашечно-лоханочной системы почки. Свищ, как правило, закрывается в течение 5–7 дней по мере закрытия дефектов собирательной системы; в) острую почечную недостаточность (ОПН; 13%) - развивается довольно часто после резекции единственной почки, связана с последствиями ишемии, операционной травмой и уменьшением объёма функционирующей паренхимы. ОПН носит временный характер и разрешается при адекватной инфузионной терапии; г) инфекционные осложнения (3%) - обычно разрешаются самостоятельно при адекватном дренировании и антибактериальной терапии. Энуклеацию опухоли выполняют, если маленькие опухолевые узлы в почке окружены со всех сторон плотной соединительнотканной псевдокапсулой, которая позволяет удалить опухоль сравнительно бескровным способом с максимальным сохранением окружающей паренхимы. Энуклеация заключается в циркулярном разрезе паренхимы почки вокруг опухоли с последующей диссекцией тупым путём в слое между псевдокапсулой и окружающей паренхимой. Преимущество энуклеации заключается в удалении опухоли из любого сегмента почки. Основной недостаток — сомнительная радикальность из-за возможного прорастания псевдокапсулы опухолью и выхода за её пределы [10].

Открытая резекция почки в настоящее время остаётся золотым стандартом органосберегающих операций. Лапароскопическая и роботизированная резекция почки является альтернативой открытой резекции почки.

- Не рекомендовано применение адъювантной лекарственной терапии вне рамок клинических исследований

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств - Ib).

**Комментарии:** Проведение адъювантной терапии цитокинами больным после радикальной нефрэктомии не способствует улучшению выживаемости последних (УД Ib). Целесообразность проведения адъювантной терапии таргетными препаратами

изучалась в нескольких рандомизированных исследованиях, однако ни в одном из них не было продемонстрировано преимуществ как в ОВ, так и в выживаемости без прогрессирования.

### **3.2 Методы терапии рака почки, альтернативные хирургическому лечению**

- Рекомендуется активно-выжидательная тактика у пациентов пожилого возраста с отягощённым соматическим статусом.

#### **Уровень убедительности рекомендаций 4 (уровень достоверности доказательств – С)**

**Комментарии:** при небольшом размере злокачественной опухоли почки у пожилых больных и больных с сопутствующими заболеваниями, когда ожидаемая продолжительность жизни ограничена, оправдана активно-выжидательная тактика. При активно-выжидательной тактике больных сначала наблюдают, оценивая размеры опухоли в динамике с помощью методов визуализации (УЗИ, КТ или МРТ), и лишь при появлении признаков роста опухоли прибегают к её хирургическому удалению.

- Рекомендуется криоабляция и радиочастотная абляция.

#### **Уровень убедительности рекомендаций 3 (уровень достоверности доказательств – В)**

**Комментарии:** больным с небольшой опухолью почки (диаметром до 4 см), которым из-за пожилого возраста или тяжёлых сопутствующих заболеваний традиционное хирургическое вмешательство противопоказано, можно выполнить аблативную операцию, например, криоабляцию или радиочастотную абляцию. Перед выполнением аблативной операции необходима биопсия опухоли, которая целесообразна и при активном наблюдении больного, чтобы стратифицировать динамику опухоли по результатам гистологического исследования. Другие чрескожные методы деструкции опухоли под контролем методов визуализации и минимально инвазивные способы абляции, такие, как микроволновая, лазерная или абляция высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком, находятся на стадии разработки и применяются лишь в виде эксперимента. Основные механизмы воздействия, обеспечивающие гибель опухолевых клеток при криоабляции, — быстрое охлаждение до температуры  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  и медленное возвращение к нормальной температуре (оттаивание). Доступы при криоабляции: перкутанный — под контролем УЗИ, КТ или МРТ проводят чрескожную пункцию, криодатчики устанавливают в опухоль почки; лапароскопический — под контролем интраоперационного ультразвукового

сканирования осуществляют контроль за ходом операции; открытый доступ [15]. Радиочастотная абляция приводит к выделению тепловой энергии и коагуляционному некрозу. Используют перкутанный, лапароскопический и открытый доступы. Основное преимущество радиочастотной абляции — возможность последующей резекции почки, особенно при экзофитных опухолях.

### **3.3 Хирургическое лечение рака почки с опухолевым тромбозом почечной и нижней полой вен**

- Рекомендуется выполнение нефрэктомии и тромбэктомии у больных с наличием опухолевого венозного тромбоза

**Уровень убедительности рекомендаций 2a** (уровень достоверности доказательств – В)

**Комментарии:** Хирургический доступ при нефрэктомии с тромбэктомией может быть: правосторонний торакоабдоминальный, срединный лапаротомный, двусторонний подрёберный. Почечно-клеточный рак имеет тенденцию к вовлечению почечной и нижней полой вен, возможно распространение опухолевого тромба до уровня правого предсердия. При отсутствии метастатического поражения приблизительно у половины пациентов, у которых опухоли распространяются в нижнюю полую вену, хирургическое лечение повышает выживаемость [3, 18]. Вопрос о сердечно-лёгочном шунтировании с глубокой гипотермической остановкой сердца необходимо рассмотреть при распространении опухолевого тромба в полость сердца. Данная манипуляция позволяет провести визуальную экспертизу правого предсердия, уменьшает риск смертельных осложнений. Хирургическое лечение опухоли с вовлечением нижней полой вены сложно, его необходимо выполнять в специализированных центрах. Интраоперационная летальность составляет 5–10% [3, 10, 29].

### **3.4 Хирургическое лечение солитарных единичных метастазов рака почки**

- Удаление солитарных или единичных метастазов на различных этапах лечения рекомендовано рассматривать в качестве возможного лечебного подхода в хорошо отобранной группе больных ПКР с благоприятным прогнозом и индолентным биологическим течением опухолевого процесса.

**Уровень убедительности рекомендаций 2b** (уровень достоверности доказательств – В)

**Комментарии:** *рекомендуется у отдельных пациентов в специализированных центрах. Показания к данному методу: наличие солитарного метастаза, отсутствие первичной опухоли и местного рецидива, длительный безрецидивный период (не менее 1 года), динамическое наблюдение за метастазом не менее 3 мес., отсутствие появления новых метастазов за период динамического наблюдения [3]. Большинство метастазов в лёгкие расположены субплеврально. Адекватный метод лечения — клиновидная резекция. Лобэктомия выполняются при больших центрально расположенных узлах. Торакоскопическую резекцию применяют при небольшом количестве и малом размере метастазов, локализующихся в периферических отделах лёгких. После хирургического удаления метастазов в лёгкие 5-летняя выживаемость составляет 35,9–62,5% [55]. Метастазэктомия у больных ПКР целесообразна и улучшает клинический прогноз. Роль метастазэктомии следует постоянно уточнять, особенно если её выполняют в сочетании с таргетной системной терапией [55]. Лучевая терапия при метастазах ПКР в кости и головной мозг может существенно облегчить симптомы заболевания (например, боль) [55].*

*У больных с метастатическим ПКР метастазэктомия выполняется в тех случаях, когда опухоль резектабельна, и общее состояние больного позволяет выполнить такую операцию, а также у больных с резидуальной опухолью и резектабельными метастазами, у которых ранее был получен эффект на иммунотерапию и/или другие методы лечения.*

*Противопоказания к метастазэктомии:*

- Невозможность радикального удаления всех определяемых опухолей (опухоль почки и метастазы)
- Плохой прогноз по шкале IMDC,
- Бурное прогрессирование опухолевого процесса,
- Высокий операционный риск.

- Рекомендовано рассмотрение вопроса о целесообразности лучевой терапии при метастазах в кости и головной мозг

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - IV).



**Комментарии:** В двух исследованиях, проведенных с включением больных с метастазами в кости показано уменьшение болевого синдрома в костях при использовании лучевой терапии с различными модальностями [56]. При метастазах в головной мозг различные варианты стереотаксической лучевой терапии и/или радиохирургии продемонстрировали хороший местный контроль над опухолью у больных с ограниченным числом метастазов в головном мозге [57].

*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.

### **3.2 Лекарственная терапия**

#### **3.2.1 Лекарственная терапия метастатического светлоклеточного почечно-клеточного рака**

Пациенты с диссеминированным светлоклеточным ПКР представляют собой разнородную в прогностическом отношении группу. До 2010г для оценки прогноза пациентов, которым проводилась терапия цитокинами (интерферон-альфа и интерлейкин-2), использовалась прогностическая шкала, разработанная в Мемориальном онкологическом центре Слоуна–Кеттеринга (табл.4)

**Таблица 4** –Прогностические критерии выживаемости, разработанные в Мемориальном онкологическом центре Слоуна–Кеттеринга, при поздних стадиях почечно-клеточного рака в зависимости от пяти факторов риска по Мотцеру.

<b>Факторы риска*</b>	<b>Значение</b>
Общее состояние по шкале Карновского	<80
Время от момента установления диагноза до начала терапии интерфероном-альфа	<12 мес
Гемоглобин	Меньше нижней границы референтного диапазона значений
Лактатдегидрогеназа	В 1,5 раза больше верхней границы нормального диапазона
Откорректированное значение уровня кальция в сыворотке крови	>10,0 мг/дл (2,4 ммоль/л)

Примечание.\*Низкий уровень риска—отсутствие факторов риска; умеренный риск—1

или 2 фактора риска; высокий риск—3 фактора риска и более.

На сегодняшний день у больных метастатическим раком почки рекомендуется использовать Таргетные препараты. Цитокиноterapia сохранила право на применение лишь у ограниченной группы пациентов благоприятного прогноза.

В настоящее время для лечения метастатического ПКР применяются следующие таргетные препараты :сорafenиб\*\*,сунитиниб\*\*,бевацизумаб в сочетании с интерфероном-альфа,пазопаниб, темсиролимус,эверолимус,акситиниб, ленватиниб, ниволумаб. Поскольку критерии MSKCC были приняты в эру цитокинов, международный консорциум баз данных разработал и апробировал новую модель риска [модель IDCM (International Database Consortium Model)], которая позволяет дать более точную оценку прогноза для больных, которые лечатся в настоящее время — в эру таргетных препаратов (табл.5). Согласно прогностической модели IMDC, факторами риска являются следующие показатели:

1. Соматический статус по шкале Карновского <80%;
2. Концентрация скорректированного  $Ca^{2+}$  в сыворотке крови >10 мг/дл;
3. Уровень гемоглобина <13 г/дл;
4. Время от момента установления диагноза до начала лекарственной терапии <1 года;
5. Уровень нейтрофилов > верхней границы нормы (ВГН);
6. Число тромбоцитов > ВГН.

В соответствии с наличием факторов риска пациентов подразделяют на три группы прогноза: группа благоприятного прогноза – отсутствие факторов риска, группа промежуточного прогноза – 1 или 2 фактора риска, группа плохого прогноза – 3 и более факторов риска.

**Таблица 5** – Медиана продолжительности жизни и доля больных почечноклеточным раком, переживших двухлетний рубеж, при лечении таргетными препаратами: оценка с помощью модели IDCM по данным Heng и соавт.

Прогноз	Больные	%	Медиана продолжительности жизни, мес.	2-летняя общая выживаемость (ДИ 95%)
Благоприятный	157	18	43,2	75% (65–82%)
Промежуточный	440	52	22,5	53% (46–59%)
Плохой	252	30	7,8	7% (2–16%)

### **Ингибиторы тирозинкиназ.**

**Сорафениб\*\*** представляет собой пероральный мультикиназный ингибитор, подавляющий активность Raf-1 серин/треониновойкиназы, B-Raf, рецептора-2 фактора роста сосудистого эндотелия (VEGFR-2), рецептора тромбоцитарного фактора роста, FMS-подобной тирозинкиназы-3 (FLT-3) и c-KIT. Стандартная дозировка – 400 мг x 2 раза в сутки, перорально. При развитии нежелательных явлений доза препарата может быть снижена до 400 мг в сутки, или до 400 мг через день.

**Сунитиниб\*\*** — ингибитор оксидол-тирозинкиназы. Он селективно ингибирует рецепторы тромбоцитарного фактора роста, VEGFR, c-KIT и FLT-3, а также обладает противоопухолевой активностью и подавляет ангиогенез. Рекомендуется использовать прерывистый режим терапии сунитинибом\*\* в дозе 50 мг/сут (4 нед/2 нед). При развитии непереносимости проводимого лечения возможен переход на режим 2 недели приема препарата с последующим 1 недельным перерывом, что способствует снижению количества и выраженности нежелательных явлений без значимого ущерба для эффективности лечения.

**Пазопаниб** — пероральный ингибитор ангиогенеза, оказывающий целенаправленное воздействие на VEGFR, PDGFR и c-KIT. Рекомендуемая доза препарата составляет 800 мг 1 раз в сутки. В зависимости от переносимости терапии, суточная доза может быть уменьшена или увеличена с шагом 200 мг, при этом максимальная суточная доза не должна превышать 800 мг и минимальная суточная доза не должна быть меньше 400 мг.

**Акситиниб** — пероральный селективный ингибитор VEGFR-1, -2 и -3 II поколения, который блокирует эти рецепторы в субнанолярных концентрациях, оказывая при этом минимальное подавляющее действие на другие молекулярные мишени. Начальная доза терапии составляет 5 мг 2 раза в сутки. Пациентам, переносящим препарат в начальной дозе без развития нежелательных явлений выше 2-й степени в течение двух недель приема (при условии, что АД не превышает 150/90 мм рт.ст. и нет необходимости в приеме стандартной гипотензивной терапии), возможно повышение дозы препарата до 7 мг 2 раза в сутки. Затем с использованием тех же критериев пациентам, удовлетворительно переносящим акситиниб в дозе 7 мг 2 раза в сутки, возможно дальнейшее повышение дозы препарата до максимальной – 10 мг 2 раза в сутки. Для коррекции некоторых нежелательных реакций может потребоваться временная или полная отмена препарата, и/или снижение дозы акситиниба. При

необходимости допускается снижение дозы акситиниба до 3 мг 2 раза в сутки, затем – до 2 мг 2 раза в сутки.

**Ленватиниб** – пероральный ингибитор тирозинкиназ, избирательно подавляющий киназную активность VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3, FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4, PDGFR- $\alpha$ , а также рецепторы тирозинкиназ KIT и RET. Рекомендованная суточная доза препарата составляет 18 мг 1 раз в сутки (в сочетании с Эверолимусом 5 мг 1 раз в сутки, препараты принимаются внутрь однократно).

### **Моноклональные антитела**

**Бевацизумаб** – моноклональное антитело к циркулирующему VEGF. Монолечение бевацизумабом и комбинированная терапия бевацизумабом и интерфероном-альфа – это, по сути, терапия моноклональными антителами к изоформам VEGF-A. Назначается бевацизумаб 1 раз в 2 нед в дозе 10 мг/кг в/в капельно.

**Ниволумаб** – человеческое моноклональное антитело, блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2), тем самым потенцируя иммунный ответ. Препарат вводится внутривенно в дозе 3 мг/кг в виде 60-минутной инфузии каждые 2 недели.

### **Ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих.**

**Темсиролимус** – специфический ингибитор мишени рапамицина млекопитающих. Применяется в качестве первой линии таргетной терапии в группе неблагоприятного прогноза. Назначается внутривенно капельно 25 мг в течение 30-60 минут 1 раз в неделю.

**Эверолимус** – пероральный ингибитор мишени рапамицина млекопитающих. Рекомендуемая доза эверолимуса составляет 10 мг 1 раз в сутки, ежедневно в одно и то же время. При развитии тяжелых и/или труднопереносимых нежелательных явлений следует редуцировать дозу препарата до 5 мг в сутки или временно прекратить терапию.

### **Первая линия терапии**

- Рекомендуется в качестве терапии первой линии при любом прогнозе использовать следующие таргетные препараты: сунитиниб, пазопаниб, бевацизумаб + ИНФ- $\alpha$ . В качестве возможной опции у ранее не леченных

больных с выраженной сопутствующей патологией (ИБС, артериальная гипертензия, пожилой возраст и др.) можно использовать сорафениб. Темсиролимус назначается только больным с неблагоприятным прогнозом.

**Уровень убедительности рекомендаций- 1В**(уровень достоверности доказательств- А)

- Интерлейкин-2 (ИЛ-2) можно применять в виде монотерапии у отдельных больных с благоприятным прогнозом; побочные эффекты у ИЛ-2 более выражены и наблюдаются чаще, чем у интерферона-альфа, в связи с чем терапию высокими дозами ИЛ-2 следует проводить в специализированных центрах, имеющих соответствующий опыт.

**Уровень убедительности рекомендаций 2b**(уровень достоверности доказательств – В)

- Рекомендуется проводить оценку эффективности проводимой лекарственной терапии каждые 2-3 месяца от начала лечения. В случае появления клинических признаков прогрессирования заболевания возможно назначение контрольного обследования раньше намеченного срока.

**Уровень убедительности рекомендаций- 2В** (уровень достоверности доказательств- А)

**Вторая и последующая линии терапии**

- У больных с прогрессированием болезни после терапии интерфероном-альфа или использования комбинации бевацизумаба + ИНФ-α рекомендовано проведение таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ (пазопаниб,сорафениб,сунитиниб,акситиниб).

**Уровень убедительности рекомендаций- 1В** (уровень достоверности доказательств- А)

- Рекомендовано использование препарата ниволумаб при прогрессировании заболевания после терапии ингибиторами тирозинкиназ (сунитинибом, сорафенибом, пазопанибом)

**Уровень убедительности рекомендаций- 1В** (уровень достоверности доказательств - А)

- Рекомендовано при прогрессировании заболевания после терапии ингибиторами тирозинкиназ (сунитинибом, сорафенибом, пазопанибом) назначение более селективного тирозинкиназного ингибитора VEGFR акситиниба

**Уровень убедительности рекомендаций- 1В** (уровень достоверности доказательств - А)

- Рекомендовано использование комбинации препаратов ленватиниб+эверолимус как более эффективной, чем монотерапия эверолимусом в качестве второй линии таргетной терапии после применения ингибиторов тирозинкиназ

**Уровень убедительности рекомендаций- 2В** (уровень достоверности доказательств –С)

### **3.2.2 Лекарственная терапия метастатического несветлоклеточного почечно-клеточного рака**

На сегодняшний день очень мало данных об эффективности лекарственной терапии при несветлоклеточном варианте рака почки. Сунитиниб, сорафениб, пазопаниб 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 их комбинация.

## **4. Профилактика и диспансерное наблюдение**

Профилактика рака почки не разработана.

- Рекомендуется диспансерное наблюдение за больными после операции или в ходе консервативного лечения.

**Уровень убедительности рекомендаций 3** (уровень достоверности доказательств – В)

**Комментарии:** *наблюдение больных после операции, выполненной по поводу ПКР, даёт врачу возможность: а) выявить послеоперационные осложнения; б) оценить функцию почек; в) выявить местные рецидивы рака после резекции почки или аблативной операции; г) выявить рецидив опухоли в контра- или ипсилатеральной почке (после резекции почки); д) выявить метастазы рака почки. Разработана послеоперационная номограмма для оценки вероятности отсутствия рецидивов опухоли к концу 5-го года наблюдения. Недавно была опубликована прошедшая валидацию предоперационная прогностическая модель, основанная на учёте возраста, симптомах заболевания, стадии по системе TNM. Поэтому необходим также алгоритм наблюдения больных после лечения ПКР, в котором*

учитывается не только профиль риска больного, но и эффективность проведенного лечения (табл. 6). Наблюдение за больными ПКР после проведенного лечения следует проводить с учётом риска рецидива заболевания. У больных группы низкого риска к исследованию с помощью КТ или МРТ прибегают редко. Наблюдение за больными группы промежуточного риска должно быть более интенсивным и включать регулярное выполнение КТ или МРТ в соответствии с риском, определённым с помощью номограмм. Наблюдение за больными группы высокого риска должно включать в себя регулярное выполнение КТ и МРТ. При опухоли, превышающей в размере 7 см, риск местного рецидива высок, если больному была выполнена органосберегающая операция, или если были выявлены опухолевые клетки по краю резекции. Наблюдение за этими больными должно быть более интенсивным.

**Таблица 6** – Рекомендуемый алгоритм наблюдения за больными после лечения ПКР, основанный на профиле риска и эффективности лечения

Профиль риска	Лечение	Наблюдение						
		6 мес	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет	Более 5 лет
Низкий	Только РН/РП	УЗИ	КТ	УЗИ	КТ	УЗИ	КТ	Наблюдение прекращают
Промежуточный	РН/РП/крио/РЧА	КТ	УЗИ	КТ	УЗИ	КТ	КТ	КТ каждые 2 года
Высокий	РН/РП/крио/РЧА	КТ	КТ	КТ	КТ	КТ	КТ	КТ каждые 2 года

Примечание. РН – радикальная нефрэктомия, РП – резекция почки, УЗИ – ультразвуковое исследование брюшной полости и почек (ложа удалённой почки), КТ – компьютерная томография, крио – криоабляция почки, РЧА – радиочастотная абляция почки.

### Критерии оценки качества медицинской помощи

К критериям оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым при раке почки относятся:

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза и/или компьютерная томография органов малого таза и/или магнитно-резонансная томография органов малого таза (при установлении диагноза)	Да/Нет

2.	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства, компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства и/или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства (при установлении диагноза)	Да/Нет
3.	Выполнена рентгенография органов грудной клетки и/или компьютерная томография органов грудной клетки (при установлении диагноза)	Да/Нет
4.	Проведена профилактика инфекционных осложнений антибактериальными лекарственными препаратами при хирургическом вмешательстве (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
5.	Выполнено морфологическое и/или иммуногистохимическое исследование препаратов удаленных тканей (при хирургическом вмешательстве)	Да/Нет
6.	Выполнена химиотерапия и/или иммунотерапия и/или таргетная терапия и/или лучевая терапия при наличии морфологической верификации диагноза (при химиотерапии и/или иммунотерапии и/или таргетной терапии и/или лучевой терапии)	Да/Нет
7.	Выполнена дозиметрическая верификация рассчитанного плана (при лучевой терапии)	Да/Нет
8.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый не более чем за 5 дней до начала курса химиотерапии и/или иммунотерапии и/или таргетной терапии и/или лучевой терапии	Да/Нет
9.	Начата таргетная терапия и/или иммунотерапия и/или первый курс химиотерапии не позднее 60 дней от момента выявления метастатической болезни (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет

### Список литературы

1. European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary (2001), Lyon, 2001
2. «Состояние онкологической помощи населению России в 2015г.» под редакцией Каприна А.Д.
3. Давыдов М.И., Матвеев В.Б. Хирургическое лечение больных раком почки с опухолевым тромбозом почечной и нижней полой вены // Онкоурология — 2005. — № 2. — С.8-15
4. Григорьев Н.А. МРТ в диагностике урологических заболеваний: дисс. ... д-ра мед. наук . — М., 2004.
5. Газимиева М.А. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике



заболеваний мочевых путей: дисс. ... д-ра мед. наук / М., 2004.

6. Аляев Ю.Г., Фиев Д.Н., Петровский Н.В., Хохлачев С.Б. Использование интраоперационной навигации при органосохраняющих хирургических вмешательствах по поводу опухоли почки // Онкоурология. — 2012. — № 3. — С. 31–36.
7. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Терновой С.К. и др. Трёхмерное моделирование опухолевого процесса в почке с последующим планированием оперативного вмешательства на ней // Бюллетень сибирской медицины. Научнопрактический журнал. Приложение 5. — 2012. — С. 38–40.
8. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Дзеранов Н.К. и др. Виртуальное планирование органосохраняющих операций при опухоли почки // Медицинский вестник Башкортостана. — 2013. — Том 8. — № 2. — С. 256–260.
9. П. Глыбочко, Ю. Аляев, Н. Дзеранов и др. Виртуальное моделирование операций при опухоли почки // Врач. — 2013. — №10. — С. 2–8.
10. Волкова М.И. Стратегия хирургического лечения больных локализованным и местно-распространенным раком почки: дисс. ... д-ра мед. наук / М., 2014.
11. Опухоли почечной паренхимы. — В кн.: Клиническая онкоурология / под ред. Б.П.Матвеева. — М., 2003. — С. 5–174.
12. Campbell S.C., Novick A.C., Strem S.B. et al. Complications of nephron sparing surgery for renal tumors // J. Urol. — 1994. — Vol. 151. — P. 1177.
13. Cherrie R.J., Goldman D.G., Lindner A., de Kernion J.B. Prognostic implications of vena cavalextension of renal cell carcinoma // J. Urol. — 1982. — Vol. 128. — P. 910–912.
14. Couillard D.R., deVere White R.W. Surgery of renal cell carcinoma // Urol. Clin. North. Am. — 1993. — Vol. 20. — P. 263–275.
15. Gill I.S., McClennan B. L., Kerbl K. et al. Adrenal involvement from renal cell carcinoma: predictive value of computerized tomography // J. Urol. — 1994. — Vol. 152. — P. 1082–1085.
16. Giuliani L., Giberti C., Martorana G., Rovida S. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors // J. Urol. — 1990. — Vol. 143. — P. 468–474.
17. Giuliani L., Giberti C., Oneto F. // Prog. Clin. Biol. Res. — 1992. — Vol. 378. — P. 153–160.
18. Godley P.A., Taylor M. Renal cell carcinoma // Curr. Opin. Oncol. — 2001. — Vol. 13. — P. 199–203.
19. Gohji K., Yamashita C., Ueno K. et al. Preoperative computerized tomography

detection of extensive invasion of the inferior vena cava by renal cell carcinoma: possible indication for resection with partial cardiopulmonary bypass and patchgrafting // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 152.

20. Herr H.W. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma with a normal opposite kidney // *Cancer.* — 1994. — Vol. 73. — P. 160–162.

21. Herrlinger A., Schrott K.M., Schott G., Sigel A. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma // *J. Urol.* — 1991. — Vol. 146. — P. 1224–1227.

22. Horan J.J., Robertson C.N., Choyke P.L. et al. The detection of renal carcinoma extension into the renal vein and inferior vena cava: a prospective comparison of venocavagraphy and magnetic resonance imaging // *J. Urol.* — 1989. — Vol. 142. — P. 943–948.

23. Klein E.A., Novick A.C. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma // *Adv. Urol.* — 1999. — Vol. 25. — №1.

24. Lee D.I., McGinnis D. E., Feld R., Strup S.E. Retroperitoneal laparoscopic cryoablation of small renal tumors: intermediate results // *Urology.* — 2003. — Vol. 61. — №1. — P. 83–88.

25. Licht M.R., Novick A.C., Goormastic M. Nephron sparing surgery in incidental versus suspected renal cell carcinoma // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 152. — P. 39–42.

26. Marberger M., Pugh R.C. B., Auvert J. et al. Conservation surgery of renal carcinoma: the EIRSS experience // *Br.J. Urol.* — 1981. — Vol. 53. — P. 528–532.

27. Marshall F.F., Dietrick D.D., Baumgartner W.A., Reitz B.A. Surgical management of renal cell carcinoma with intracaval neoplastic extension above the hepatic veins // *J. Urol.* — 1988. — Vol. 139. — P. 1166–1172.

28. McCaffrey J. A., Motzer R.J. What is the role of nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma // *Semin. Oncol.* — 1996. — Vol. 23. — P. 19–20.

29. McCleannan B. L., Deyoe L.A. The imaging evaluation of renal cell carcinoma, diagnosis and staging // *Radiol. Clin. North. Am.* — 1994. — Vol. 32. — P. 55–69.

30. Messing E.M., Manola J., Wilding G. et al. Phase III study of interferon alfa NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: An Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup Trial // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 1214–1222.

31. Mickisch G., Carballido J., Hellsten S. et al. Guidelines on renal cell cancer // *Eur. Urol.* — 2001. — Vol. 40. — P. 252–255.

32. Moll V., Becht E., Ziegler M. Kidney preserving surgery in renal cell tumors: indications, techniques and results in 152 patients // *J. Urol.* — 1993. — Vol. 150. — P. 319–323.

33. Motzer R.J. Renal cell carcinoma: a priority malignancy for development and study of novel therapies // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 1193–1194.
34. Motzer R., Bacik J., Murphy B.A. et al. Interferon alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 289–296.
35. Motzer N.J., Bander N.H., Nanus D.M. Renal cell carcinoma // *N.Eng. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 865–875.
36. Motzer R.J., Lyn P., Fischer P. et al. Phase I/II trial of dex verapamil plus vinblastine for patients with advanced renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* — 1995. — Vol. 13. — P. 1958–1965.
37. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. et al. Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18. — P. 1928–1935.
38. Novick A.C. Current surgical approaches, nephron-sparing surgery, and the role of surgery in the integrated immunologic approach to renal cell carcinoma // *Semin. Oncol.* — 1995. — Vol. 22. — P. 29–33.
39. Novick A.C., Strem S.B., Montie J.E. et al. Conservative surgery for renal cell carcinoma: A single center experience with 100 patients // *J. Urol.* — 1989. — Vol. 141. — P. 835–839.
40. Pace K.T., Dyer S.J., Stevart R.J. et al. Health-related quality of life after laparoscopic and open nephrectomy // *Surg. Endosc.* — 2003, Jan. — Vol. 17. — №1. — P. 143–152.
41. Parsons J.K., Jarrett T.J., Chow G.K., Kavoussi L.R. The effect of intraabdominal adhesions at laparoscopy for urological tumors // *J. Urol.* — 2002, Dec. — Vol. 168. — №6. — P. 2387–2390.
42. Pautler S.E., Phillips J. I., Walther M.M. Assessment of risk for intraabdominal adhesions at laparoscopy for urological tumors // *J. Urol.* — 2002, Dec. — Vol. 168. — №6. — P. 2391–2394.
43. Phillips P.E., Messing E.M. Role of lymphadenectomy in the treatment of renal cell carcinoma // *Urology.* — 1993. — Vol. 41. — P. 9–15.
44. Provet J., Tessler A., Brown J. et al. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma: indications, results and implications // *J. Urol.* — 1991. — Vol. 145. — P. 472–476.
45. Robson C.J., Churchill B.M., Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma // *J. Urol.* — 1969. — Vol. 101. — P. 297–301.

46. Sagalowsky A.I., Kadesky K.T., Ewalt D.M., Kennedy T.J. Factors influencing adrenal metastasis in renal cell carcinoma // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 151. — P. 1181–1184.
47. Shalev M., Cipolla B., Guille F. et al. Is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy // *J. Urol.* — 1995. — Vol. 153. — P. 1415–1417.
48. Sherman J.L., Hartman D.S., Friedman A.C. et al. Angiomyolipoma: computed tomographic-pathologic correlation of 17 cases // *A.J. R.* — 1981. — Vol. 137. — P. 1221–1226.
49. Skinner D.G., Colvin R.B., Vermillion C.D. et al. Diagnosis and management of renal cell carcinoma: A clinical and pathologic study of 309 cases // *Cancer.* — 1971. — Vol. 28. — P. 1165–1177.
50. Steinbach F., Stockle M., Hohenfellner R. Current controversies in nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma // *World. J. Urol.* — 1995. — Vol. 13. — P. 163–165.
51. Steinbach F., Stockle M., Muller S.C. et al. Conservative surgery of renal cell tumors in 140 patients: 21 years of experience // *J. Urol.* — 1992. — Vol. 148. — P. 24–29.
52. Thrasher J.B., Robertson J.E., Paulson D.F. Expanding indications for conservative renal surgery in renal cell carcinoma // *Urology.* — 1994. — Vol. 43. — P. 160–168.
53. Whang M., O'Toole K., Bixon R. et al. The incidence of multifocal renal cell carcinoma in patients who are candidates for partial nephrectomy // *J. Urol.* — 1995. — Vol. 154. — P. 968–971.
54. Yagoda A., Abi-Rached B., Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal cell carcinoma: 1983–1993 // *Semin. Oncol.* — 1995. — Vol. 22. — P. 42–60.
55. [http://www.uroweb.org/fileadmin/guidelines/Guidelines\\_2016\\_15\\_October\\_2016.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/guidelines/Guidelines_2016_15_October_2016.pdf)
56. Hunter, G.K., et al. The efficacy of external beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for painful spinal metastases from renal cell carcinoma // *Pract Radiat Oncol.* — 2012. — 2: e95.
57. Fokas E. et al. Radiotherapy for brain metastases from renal cell cancer: should whole-brain radiotherapy be added to stereotactic radiosurgery?: analysis of 88 patients // *Strahlenther Onkol.* — 2010. — P. 186: 210.

## Приложение А1. Состав Рабочей группы

1. **Акопян Гагик Нерсесович** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

**Алексеев Борис Яковлевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий курсом онкоурологии при кафедре урологии ФПК МР РУДН, заведующий кафедрой онкологии МИУВ МГУПП, заместитель директора по науке МНИОИ им. П.А. Герцена, учёный секретарь Российского общества онкоурологов.

2. **Волкова Мария Игоревна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник урологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.

3. **Волкова М.И.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник урологического отделения ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

4. **Говоров Александр Викторович** — доктор медицинских наук, доцент кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

**Матвеев Всеволод Борисович** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий урологическим отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.

5. **Давыдов М.И.**, профессор, д.м.н., академик РАН, директор ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

6. **Матвеев В.Б.**, профессор, д.м.н., член-корреспондент РАН, заведующий урологическим отделением ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

7. **Носов Д.А.**, д.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии Центральной клинической больницы Управления Делами Президента РФ.

8. **Шпоть Евгений Валерьевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

### Конфликт интересов

Все члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-урологи
2. Врачи -терапевты
3. Врачи –хирурги
4. Анестезиологи- реаниматологи
5. Врачи –онкологи
6. Врачи общей практики

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

**Таблица П.1** – Уровни доказательств в соответствии с международными критериями

Категория	Доказательства
1А	Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований
1В	По крайней мере, 1 рандомизированное контролируемое исследование
2А	По меньшей мере, 1 контролируемое исследование без рандомизации
2В	По крайней мере, 1 квази-экспериментальное исследование
3	Описательные исследования, такие как сравнительные исследования, корреляционные исследования или «случай-контроль» исследования
4	Отчет экспертного комитета или мнение и/или клинический опыт уважаемых авторитетов

**Таблица П.2** – Уровни убедительности рекомендаций

Уровень	Основания
А	Уровень доказательства 1
В	Уровень доказательства 2 или экстраполированные рекомендации уровня доказательства 1
С	Уровень доказательства 3 или экстраполированные рекомендации уровней доказательства 1 или 2
Д	Уровень доказательства 4 или экстраполированные рекомендации уровней доказательства 2 или 3

## Приложение А3. Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов
2. Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 г. N 907н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «урология»



## **Приложение В. Информация для пациента**

Пациента информируют о клинической картине и методах диагностики / стадирования ПКР, знакомят с различными методами лечения и их потенциальными результатами / осложнениями. Выбор метода лечения следует выполнять в результате такого собеседования после того, как пациент имел возможность задать все интересующие его вопросы.

Необходимо убедить пациента не стыдиться болезни и ознакомиться с научно-популярной литературой о ПКР.

Следует информировать пациента о характере последующего наблюдения после лечения ПКР, о важности регулярного обследования.

Больных с метастатическим ПКР следует информировать о проводимых в Российской Федерации клинических исследованиях у пациентов с указанной стадией заболевания.

Самостоятельный контроль за течением заболевания со стороны пациента невозможен; приступы, требующие самостоятельной помощи, при раке почки отсутствуют; частота посещения врача определяется в индивидуальном порядке в каждом конкретном случае.