**ГЛАВА 32**

**ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК (С64)**

**32.1. Основные статистические показатели (таблица 32.1).**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Таблица 32.1 | | |
| **Показатель** | **Число** | |
| **2011** | **2016** |
| Число вновь выявленных случаев заболевания | 1911 | 2106 |
| Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель) | 20,2 | 22,2 |
| Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 52,4 | 58,1 |
| Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 10,5 | 6,4 |
| Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 22,9 | 17,5 |
| Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 14,2 | 18,0 |
| Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %) | 16,4 | 14,7 |
| Умерло от злокачественных новообразований | 560 | 579 |
| Смертность на 100 000 населения грубый интенсивный показатель | 5,9 | 6,1 |
| Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели) | 29,2 | 27,5 |
| Число пациентов, состоящих на учете на конец года | 12500 | 15944 |
| Из них состоящих на учете 5 и более лет, % | 52,6 | 55,6 |

**32.2. Классификация TNM (8-е изд., 2016) (таблица 32.2, 32.3).**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Таблица 32.2 | | | |
| Т – первичная опухоль | | | |
| ТX | Недостаточно данных для оценки первичной опухоли | | |
| Т0 | Первичная опухоль не определяется | | |
| Т1 | Опухоль до 7 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой | | |
| Т1а | Опухоль 4 см или менее | | |
| T1b | Опухоль более 4 см, но менее 7 см | | |
| Т2 | Опухоль более 7 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой | | |
| Т2а | Опухоль более 7 см, но не более 10 см | | |
| T2b | Опухоль более 10 см, ограниченная почкой | | |
| Т3 | Опухоль распространяется в крупные вены либо околопочечные ткани, но не в надпочечник и не за пределы фасции Герота | | |
| Т3а | Опухоль макроскопически распространяется на почечную вену или ее сегментарные (мышцесодержащие) ветви или опухоль поражает околопочечную жировую клетчатку и/или жировую клетчатку почечного синуса, но не выходит за пределы фасции Герота | | |
| Т3b | Опухоль макроскопически распространяется на полую вену ниже диафрагмы | | |
| Т3с | Опухоль макроскопически распространяется на полую вену выше диафрагмы или поражает стенку полой вены | | |
| Т4 | Опухоль распространяется за пределы фасции Герота (включая непрерывное распространение на ипсилатеральный надпочечник) | | |
| N – регионарные лимфатические узлы \* | | | |
| NX | Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов | | |
| N0 | Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов | | |
| N1 | Метастаз в регионарном(ых) лимфатическом(их) узле(ах) | | |
| \* Регионарными лимфатическими узлами почки являются лимфоузлы ворот почки, абдоминальные парааортальные и паракавальные лимфоузлы. Сторона поражения не влияет на категорию N. | | | |
| М – отдаленные метастазы | | | |
| М0 | Нет признаков отдаленных метастазов | | |
| М1 | Имеются отдаленные метастазы | | |
| Группировка по стадиям | | | |
| I | T1 | N0 | M0 |
| II | T2 | N0 | M0 |
| III | T3 | N0 | M0 |
|  | T1, T2, T3 | N1 | M0 |
| IV | T4 | Любая N | M0 |
| Любая T | Любая N | M1 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Таблица 32.3 | | | |
| **Прогностические факторы** | | | |
| **Прогностические факторы** | **Связанные с опухолью** | **Связанные с пациентом** | **Связанные с окружающей средой** |
| Основные | Стадия | Возможность выполнения операции |  |
| Дополнительные | Гистологический тип  Степень дифференцировки (только для светлоклеточного рака)  Гистологические признаки некроза, саркоматоидная гистология  Наличие симптомов | Общеесостояние  Наследственные заболевания | Лимфодиссекция  Адреналэктомия  Метастазэктомия  Иммунотерапия / таргетная терапия |
| Исследуемые | Плоидность ДНК  Генетические альтерации  Молекулярные маркеры |  |  |

**32.3. Гистологическая классификация (ВОЗ, 2016) (таблица 32.4).**

|  |  |
| --- | --- |
| Таблица 32.4 | |
| Гистологическая классификация рака почки | |
| Светлоклеточный почечно-клеточный рак (80-90%) | 8310/3 |
| Мультилокулярная кистозная опухоль почки с низким злокачественным потенциалом | 8316/1\* |
| Папиллярный рак почки (10-15%) | 8260/3 |
| * тип I – высокодифференцированные опухоли с хромофильной цитоплазмой и благоприятным прогнозом |  |
| * тип II – преимущественно низкодифференцированные опухоли с эозинофильной цитоплазмой и высоким риском развития метастазов |  |
| Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак (HLRCC) | 8311/3\* |
| Хромофобный рак почки (4-5%) | 8317/3 |
| Рак эпителия собирательных канальцев (или протоков Беллини) (1%) | 8319/3 |
| Медуллярный рак почки | 8510/3\* |
| MiT-транслокационный рак почки | 8311/3\* |
| Рак почки с недостаточностью сукцинатдегидрогеназы | 8311/3 |
| Муцинозная тубулярная и веретеноклеточная карцинома | 8480/3\* |
| Тубулокистозный рак почки | 8316/3\* |
| Приобретенный поликистоз почек, ассоциированный с почечно-клеточным раком | 8316/3 |
| Светлоклеточный папиллярный почечно-клеточный рак | 8323/1 |
| Неклассифицируемый почечно-клеточный рак | 8312/3 |

|  |
| --- |
| Гистологическая степень злокачественности (ISUP 2013, ВОЗ 2016) |
| GX – степень злокачественности не может быть установлена |
| G1 – ядрышки отсутствуют или бледные базофильные при увеличении ×400 |
| G2 – ядрышки заметные и эозинофильные при увеличении ×400 и видимые, но не выраженные при увеличении ×100 |
| G3 – ядрышки заметные и эозинофильные при увеличении ×100 |
| G4 – выраженный ядерный плеоморфизм, наличие многоядерных гигантских клеток, и/или рабдоидная и/или саркоматоидная дифференцировки |
| Примечания:   * Определение степени злокачественности по Фурману не используется в связи с проблемами воспроизводимости, интерпретации и отсутствием валидации * Вышеуказанную систему определения степени злокачественности следует применять только для светлоклеточного и папиллярного рака * Хромофобный тип ПКР не грейдируется |

**32.4. Диагностические мероприятия.**

***32.4.1.Обязательный объем обследования.***

* физикальное исследование
* УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства
* КТ органов брюшной полости с контрастным усилением (нативная, артериальная, нефрографическая, экскреторная фазы)
* рентгенография грудной клетки
* КТ грудной клетки при наличии подозрения на метастазы в легких
* общий анализ крови, биохимический анализ крови (креатинин, билирубин, глюкоза, электролиты (К, Ca, Na, Cl), щелочная фосфатаза), общий анализ мочи
* коагулограмма, серореакция на сифилис, определение группы крови и резус-фактора, ЭКГ – перед проведением хирургического лечения (дополнительно)
* уровень ЛДГ и скорректированного кальция (общий кальций и альбумин сыворотки) и оценка общего состояния по шкале Карновского или ECOG для определения прогностической группы у пациентов с нерезектабельными метастазами

***32.4..2 Дополнительные методы обследования.***

* остеосцинтиграфия
* рентгенография/КТ/MPT зон гиперфиксации радиофармпрепарата
* КТ/МРТ головного мозга
* сцинтиграфия почек с раздельным определением функции почек
  + при нарушении функции почек (снижение СКФ)
  + у пациентов с единственной почкой или двухсторонним поражением почек
* биопсия опухоли почки (минимум 2 столбика, предпочтительно коаксиальная техника)
  + при активном наблюдении
  + перед аблативными методами лечения
  + перед назначением системного лечения при отсутствии гистологического заключения

**32.5. Общие принципы лечения.**

***32.5.1. Лечение локализованного ПКР.***

32.5.1.1. Резекция почки при ПКР.

Резекция почки является методом выбора локализованных опухолей почки независимо от размера при наличии технической возможности, в том числе в случае нормальной функции контралатеральной почки. При резекции может выполняться классическая резекция почки, энуклео-резекция и энуклеация опухоли при наличии псевдокапсулы.

Лапароскопическая резекция почки может выполняться при локализованных опухолях (T1a-T2N0) в центрах, имеющих опыт лапароскопической хирургии.

32.5.1.2. Радикальная нефрэктомия

Радикальная нефрэктомия является методом выбора в лечении локализованного ПКР при невозможности выполнения резекции почки. При выполнении радикальной нефрэктомии следует соблюдать следующие принципы:

* Использование оперативного доступа, позволяющего выполнить перевязку почечных сосудов до проведения манипуляции на почке.
* Удаление почки единым блоком с опухолью, окружающей жировой клетчаткой и фасциями.
* Адреналэктомия на стороне поражения выполняется только при наличии подозрения на метастатическое поражение надпочечника по данным КТ независимо от стадии.
* Лимфодиссекция при отсутствии клинического поражения регионарных лимфоузлов не рекомендуется.

Лапароскопическая радикальная нефрэктомия является методом выбора хирургического лечения локализованных опухолях почки (T1-T3a) при соблюдении принципов открытой радикальной нефрэктомии.

32.5.1.3. Радиочастотная абляция (РЧА).

РЧА показана пациентам с периферическими опухолями почки и противопоказаниями к хирургическому лечению. РЧА может проводиться лапароскопически или перкутанно.

32.5.1.4. Наблюдение.

Наблюдение как метод лечения может применяться при опухолях меньше 4 см у пожилых пациентов с выраженной сопутствующей патологией и высоким риском осложнений оперативного вмешательства. Активное наблюдение подразумевает начальное определение размеров опухоли (при помощи КТ, МРТ или УЗИ) и решение вопроса о начале лечения при клиническом прогрессировании опухоли в ходе наблюдения (быстрый рост опухоли (более 0,8 см в год), увеличение размеров опухоли более 4 см, появление метастазов).

***32.5.2. Лечение местнораспространенного ПКР.***

При распространении опухолевого тромба в просвет почечной или нижней полой вены (НПВ) выполняется удаление опухолевого тромба, при необходимости с резекцией участка НПВ.

В случае распространения опухоли на окружающие органы и ткани выполняются комбинированнные операции с резекцией пораженных органов.

***32.5.3. Лечение метастатического ПКР.***

32.5.3.1. У первичных пациентов с ПКР с резектабельными отдаленными метастазами и удовлетворительным общим состоянием показана радикальная нефрэктомия с удалением метастазов, так как полное удаление метастатических опухолей улучшает прогноз. Адъювантная терапия после полного удаления опухоли и метастазов не улучшает результаты лечения и не показана. Алгоритм лечения пациентов с синхронными отдаленными метастазами приведен на рисунке 1.

Нефрэктомия + резекция метастазов

**Почечно-клеточный рак с синхронными отдаленными метастазами**

Хорошее общее состояние, резектабельная первичная опухоль, возможность проведения системной терапии и ее предполагаемая эффективность

Резектабельные первичная опухоль и метастазы

Нерезектабельные метастазы или первичная опухоль

Циторедуктивная нефрэктомия

Системная терапия

Системная терапия или симптоматическое лечение

Наблюдение

Неудовлетворительное общее состоя­ние, высокий риск оператив­ного вмеша­тельства, противопоказа­ния либо предполагаемая низкая эффективность системной терапии (внелегочные мета­стазы, большой объем метастазов),

**Рисунок 32.1 – Лечение пациентов с ПКР с синхронными отдаленными метастазами**

32.5.3.2. Циторедуктивная нефрэктомия с последующей системной терапией у пациентов с множественными и/или нерезектабельными отдаленными метастазами показана при удовлетворительным общем состоянии, наличии большой первичной опухоли и небольшом объеме метастатических очагов.

***32.5.4. Системная терапия распространенного ПКР.***

32.5.4.1. Таргетная терапия.

При возможности по решению консилиума могут применяться следующие препараты таргетной терапии (показания к назначению таргетных препаратов отражены в таблице 32.5)

* ингибиторы тирозинкиназы (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб)
* ингибиторы-mTOR (темсиролимус, эверолимус)
* моноклональные антитела (бевацизумаб в комбинации с интерфероном-альфа)

Для оценки прогноза следует использовать шкалу MSKCC, учитывая нижеперечисленные факторы риска:

* общее состояние по шкале Карновского > 80 баллов или ECOG>1
* интервал от выявления опухоли до начала системной терапии менее 12 мес.
* концентрация гемоглобина в крови ниже нормы
* уровень ЛДГ > 1,5 раза выше нормы
* скорректированный уровень кальция в сыворотке крови > 2,4 ммоль/л [=уровень кальция (ммоль/л) + 0,02×(40-уровень альбумина плазмы (г/л)]

К группе благоприятного прогноза относятся пациенты, без факторов риска, к группе промежуточного прогноза – не более 2 факторов риска, к группе неблагоприятного прогноза – ≥3 факторов риска.

Таблица 32.5

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Терапия 1 линии** | **Выбор** | **Препарат** |
| благоприятный / промежуточный прогноз | 1 | Сунитиниб |
| 1 | Пазопаниб |
| 1 | Бевацизумаб+интерферон-альфа |
| 2 | Интерферон-альфа |
| 3 | Общая гипертермия |
| неблагоприятный прогноз | 1 | Темсиролимус |
|  | 2 | Сунитиниб |
|  | 3 | Пазопаниб |
| **Терапия 2 линии** | **Выбор** | **Препарат** |
| после цитокинов или общей гипертермии | 1 | Акситиниб |
|  | 2 | Пазопаниб |
|  | 3 | Сорафениб |
|  | 4 | Сунитиниб |
| после первой линии ингибиторов VEGF | 1 | Акситиниб |
|  | 2 | Эверолимус |
|  | 3 | Сорафениб |

32.5.4.2. Иммунотерапия.

Иммунотерапия интерфероном-альфа 5 млн МЕ/м2 подкожно или внутримышечно 3 раза в неделю. Лечение продолжается до прогрессирования болезни или полной регрессии метастазов. Оценка эффекта каждые 3 месяца.

32.5.4.3. Общая гипертермия.

Общая гипертермия с гипергликемией и химиотерапией доксорубицином в дозе 60 мг/м2 на фоне введения интерферона-альфа или без. При частичной регрессии метастазов в случае появления технических возможностей производится их хирургическое удаление.

***32.5.5. Лечение пациентов с местным рецидивом или метахронными отдаленными метастазами (рисунок 32.2).***

32.5.5.1. При местном рецидиве после органоуносящего лечения при наличии возможности показано удаление рецидива.

32.5.5.2. При местном рецидиве после органосохраняющего лечения показано оперативное лечение (нефрэктомия, резекция почки, абляция) в зависимости от клинической ситуации.

32.5.5.3. У пациентов с резектабельными метахронными метастазами и удовлетворительным общим состоянием показано удаление метастазов, особенно при наличии эффекта от предоперационной системной терапии.

32.5.5.4. У пациентов с множественными и/или нерезектабельными метахронными метастазами и удовлетворительным общим состоянием показано проведение системной терапии.

Резекция метастазов

**Местный рецидив рака почки или метахронные отдаленные метастазы**

Хорошее общее состояние, возможность проведе­ния системной терапии

Неудовлетворительное общее состоя­ние, внелегочные мета­стазы, большой объем опухоли, противопоказа­ния к системной терапии

Резектабельные метастазы

Нерезектабельные метастазы

Системная терапия

Симптоматическое лечение

Удаление рецидива, (нефрэктомия/резекция почки после органосохра­няющего лече­ния)

Местный рецидив

**Рисунок 32.2 — Алгоритм лечения пациентов с местным рецидивом или  
метахронными отдаленными метастазами**

***32.5.6. Дополнительные способы лечения метастатического ПКР.***

32.5.6.1. В случаях невозможности выполнить нефрэктомию у первичных пациентов с отдаленными метастазами при макрогематурии может выполняться эмболизация почечной артерии с гемостатической целью.

32.5.6.2. Паллиативная лучевая терапия показана при метастазах в костях скелета с выраженным болевым синдромом либо угрозой патологического перелома. Наличие нерезектабельных костных метастазов является показанием к терапии бисфосфонатами.

32.5.6.3. При наличии нерезектабельных метастазов в головном мозгу показана паллиативная лучевая терапия на головной мозг.

**32.6. Наблюдение, сроки и объем обследования.**

32.6.1. Режим наблюдения после радикального лечения в зависимости от стадии представлен в таблице 32.6.

32.6.2. Объем обследования

* общий анализ крови
* биохимический анализ крови
* общий анализ мочи
* УЗИ органов брюшной полости, почек и забрюшинного пространства
* КТ органов грудной клетки и брюшной полости

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Таблица 32.6 | | | | | | | |
| **Стадия** | **6 мес** | **1 год** | **2 год** | **3 год** | **4 год** | **5 год** | **>5лет** |
| I-II | УЗИ | КТ | УЗИ | КТ | УЗИ | КТ | прекращение |
| III-IV | КТ | КТ | КТ | КТ | КТ | КТ | КТ каждые 2 года |
| КТ = органов грудной клетки и брюшной полости  УЗИ = УЗИ органов брюшной полости, почек и забрюшинного пространства | | | | | | | |