



Что изменилось в клинических и практических рекомендациях по лечению онкоурологических заболеваний: почечно-клеточный рак

М.И. Волкова^{1,2}, Д.А. Носов³, Б.Я. Алексеев^{4,5}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управделами Президента России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Результаты ряда завершенных исследований привели к изменению подходов к лечению больных почечно-клеточным раком и нашли свое отражение в клинических рекомендациях Минздрава России и практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). В представленной статье приведены ключевые тезисы обновленных текстов этих изданий.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, клинические рекомендации, практические рекомендации

Для цитирования: Волкова М.И., Носов Д.А., Алексеев Б.Я. Что изменилось в клинических и практических рекомендациях по лечению онкоурологических заболеваний: почечно-клеточный рак. Современная Онкология. 2023;25(2):151–154. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202104

© ООО «КОНСУЛЬТИВ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Updates in urologic oncology guidelines: renal cell carcinoma. A review

Maria I. Volkova^{1,2}, Dmitry A. Nosov³, Boris Ya. Alekseev^{4,5}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²City Clinical Oncology Hospital №1, Moscow, Russia;

³Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁴Russian Biotechnological University, Moscow, Russia;

⁵National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Abstract

The results of several completed studies have led to a change in approaches to treating renal cell carcinoma (RCC) and are reflected in the clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia and the practical guidelines of the Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO). The article presents the key points of these updates.

Keywords: renal cell carcinoma, clinical guidelines, practical guidelines

For citation: Volkova MI, Nosov DA, Alekseev BYa. Updates in urologic oncology guidelines: renal cell carcinoma. A review. Journal of Modern Oncology. 2023;25(2):151–154. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202104

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Волкова Мария Игоревна** – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач онкологического отд-ния №8 ГБУЗ «ГКОБ №1». E-mail: mivolkova6@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7754-6624

Носов Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, проф., рук. онкологического отд-ния ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой». ORCID: 0000-0001-8415-5197

Алексеев Борис Яковлевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО РОСБИОТЕХ, зам. ген. дир. по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-3398-4128

✉ **Maria I. Volkova** – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, City Clinical Oncology Hospital №1. E-mail: mivolkova6@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7754-6624

Dmitry A. Nosov – D. Sci. (Med.), Prof., Central Clinical Hospital with a Polyclinic. ORCID: 0000-0001-8415-5197

Boris Ya. Alekseev – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Biotechnological University, National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-3398-4128

Результаты ряда завершенных исследований привели к изменению подходов к лечению больных почечно-клеточным раком (ПКР) и нашли свое отражение в клинических рекомендациях Минздрава России (КР МЗ)¹ [1] и практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии – RUSSCO (ПР RUSSCO)² [2]. В представленной статье приведены ключевые тезисы обновленных текстов этих изданий.

Обследование пациентов с подозрением на ПКР проводится с целью определения нефрометрических характеристик первичной опухоли, а также выявления регионарных и отдаленных метастазов. Стандартным методом диагностики и стадирования рака почки является мультиспиральная четырехфазная компьютерная томография (КТ) забрюшинного пространства, брюшной и грудной полостей с внутривенным болюсным контрастированием. Больным с костными симптомами выполняется радиоизотопное исследование костей скелета. При необходимости может производиться дополнительное исследование зон повышенного накопления радиофармпрепарата с помощью рентгенографии, однофотонно-эмиссионной томографии, КТ или магнитно-резонансной томографии. Больным с общемозговыми и/или очаговыми неврологическими симптомами рекомендуется магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением. Диагностическая эффективность позитронно-эмиссионной томографии, объединенной с КТ, с любыми трейсерами при ПКР неизвестна, метод не рекомендован к применению в рутинной практике.

Морфологическая верификация новообразования почечной паренхимы и/или отдаленных метастазов требуется для определения гистологического варианта опухоли перед назначением системной противоопухолевой терапии, при планировании аблативных методов лечения или динамического наблюдения у пациентов с малыми опухолями почек, а также у больных с множественными злокачественными новообразованиями для дифференциальной диагностики источника диссеминации.

Первичный неметастатический ПКР

Стандартным методом лечения неметастатического ПКР (нПКР) является хирургический. При клинически локализованных формах ПКР (стадии cT1-T2N0M0) методом выбора является резекция почки при условии, что размер и локализация опухолей позволяют выполнить органосохраняющую операцию. Больным клинически локализованным ПКР (стадии cT1-T2N0M0) при новообразованиях, не подходящих для резекции почки, а также пациентам с местнораспространенным раком почки (стадии cT3a-T4N0-1M0) рекомендована радикальная нефрэктомия. Регионарная лимфодиссекция у пациентов с неувеличенными по данным дооперационной КТ и интраоперационной ревизии регионарными лимфоузлами не является обязательной. При наличии увеличенных забрюшинных лимфоузлов со стадиирующей целью выполняется лимфодиссекция. Ипсилатеральная адреналэктомия во время радикальной нефрэктомии при отсутствии изменений надпочечника со стороны поражения по данным дооперационной КТ и интраоперационной ревизии не показана.

Альтернативой хирургическому лечению у отобранных больных нПКР являются абляция, динамическое наблюдение и выжидательная тактика. Радиочастотная или криоабляция опухоли почки могут быть использованы у пациентов с ПКР стадии cT1aN0M0 старше 75 лет и/или имеющих тяжелые сопутствующие или конкурирующие заболевания, обуславливающие ожидаемую продолжительность жизни <5 лет и/или ассоциированные с высоким операционным риском. Проведение стереотаксической лучевой терапии первичной опухоли у больных ПКР в рутинной клинической практике не рекомендовано.

Таблица 1. Группы риска IMDC и MSKCC
Table 1. IMDC and MSKCC risk groups

Факторы риска IMDC	Факторы риска MSKCC
1. Время от диагноза до начала лекарственной терапии <1 года 2. Соматический статус по шкале Карновского <80% 3. Концентрация скорректированного по альбумину уровня сывороточного кальция >ВГН 4. Уровень гемоглобина <НГН 5. Количество нейтрофилов >ВГН 6. Количество тромбоцитов >ВГН	1. Время от диагноза до начала лекарственной терапии <1 года 2. Соматический статус по шкале Карновского <70% 3. Концентрация скорректированного по альбумину уровня сывороточного кальция >ВГН 4. Повышение уровня ЛДГ >1,5 ВГН 5. Уровень гемоглобина <НГН
Прогноз	Количество факторов риска
Благоприятный	0
Промежуточный	1–2
Неблагоприятный	≥3
Примечание. ВГН – верхняя граница нормы, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, НГН – нижняя граница нормы.	

Другим допустимым методом ведения этой категории больных является динамическое наблюдение, подразумевающее регулярную оценку первичной опухоли, а также зон регионарного и отдаленного метастазирования.

При операбельном клинически локализованном или местнораспространенном ПКР стадий cT1-T4N0-1M0 у пациентов, имеющих тяжелые сопутствующие или конкурирующие заболевания, ассоциированные с крайне высоким операционным риском, рекомендуется выжидательная тактика, предполагающая возможность хирургического вмешательства при развитии жизнеугрожающих осложнений первичной опухоли.

Метастатический ПКР

Стандартным методом лечения метастатического ПКР (мПКР) является системная противоопухолевая терапия. Отобранным пациентам помимо лекарственного лечения рекомендованы локальные методы воздействия на первичную опухоль и/или метастазы. Для формирования лечебной тактики при мПКР необходима оценка группы риска IMDC (предпочтительная классификация) или MSKCC (табл. 1).

Локальные методы лечения мПКР

Циторедуктивная нефрэктомия (цНЭ) показана больным мПКР, имеющим минимальное количество факторов риска IMDC или MSKCC, с технически удалимой первичной опухолью, способным перенести хирургическое вмешательство.

Согласно КР МЗ больным группы хорошего прогноза IMDC цНЭ может быть предложена до системной терапии, пациентам группы промежуточного прогноза MSKCC – после индукционной системной терапии, на фоне которой зарегистрирован противоопухолевый эффект. ПР RUSSCO предлагают выполнять первичную цНЭ при 0–1 факторах риска IMDC или MSKCC, резервируя циторедуктивное вмешательство после индукции для пациентов с 2–3 факторами риска, ответивших на лекарственную терапию.

С паллиативной целью цНЭ может быть выполнена пациентам любой прогностической группы при наличии симптомов первичной опухоли, угрожающих жизни, или высоким риске развития жизнеугрожающих осложнений со стороны первичной опухоли.

Тщательно отобранным больным мПКР при наличии потенциально удалимых солитарных или единичных метастазов любой локализации рекомендуется радикальное хирургическое лечение, включающее удаление первичной опухоли одновременно или последовательно с метастатическими очагами.

С паллиативной целью у отобранных больных диссеминированным ПКР допустимо удаление симптомных метастазов в костях или головном мозге. Альтернативой нейро-

¹В настоящее время проходят финальное согласование в Минздраве России.

²Действующие практические рекомендации.

Таблица 2. Первая линия терапии сПКР Table 2. First-line therapy for clear cell renal cell carcinoma (RCC)						
Прогноз IMDC	Режимы предпочтения		Альтернативные режимы		Допустимые режимы	
	КР МЗ	ПР RUSSCO	КР МЗ	ПР RUSSCO	КР МЗ	ПР RUSSCO
1-я линия терапии сПКР						
Благоприятный	Пембролизумаб + акситиниб Ниволумаб + кабозантиниб Авелумаб + акситиниб Пембролизумаб + ленватиниб	Пембролизумаб + ленватиниб Ниволумаб + кабозантиниб	Пазопаниб Сунитиниб	Пембролизумаб + акситиниб Авелумаб + акситиниб	–	Пазопаниб Сунитиниб
Промежуточный и неблагоприятный	Ниволумаб + ипилимумаб Пембролизумаб + акситиниб Пембролизумаб + ленватиниб Ниволумаб + кабозантиниб		Авелумаб + акситиниб Кабозантиниб		–	–
1-я линия терапии ПКР с саркоматоидной дифференцировкой						
Все	Ниволумаб + кабозантиниб		Пембролизумаб + акситиниб Авелумаб + акситиниб Пембролизумаб + ленватиниб	Пембролизумаб + акситиниб Авелумаб + акситиниб	–	–
Промежуточный и неблагоприятный	Ниволумаб + ипилимумаб Ниволумаб + кабозантиниб				–	–
1-я линия терапии папиллярного ПКР						
Все	Кабозантиниб		Пембролизумаб Ниволумаб + ипилимумаб Сунитиниб Эверолимус	Пембролизумаб Ниволумаб + ипилимумаб Сунитиниб	–	Эверолимус
1-я линия терапии рака собирательных трубочек						
Все	Не предусмотрено	Гемцитабин + цисплатин или карбоплатин	–	–	–	–

хирургическому лечению может служить стереотаксическая лучевая терапия солитарных, единичных и клинически проявляющихся метастазов в головном мозге. С целью снижения интенсивности боли и улучшения качества жизни у пациентов с генерализованным ПКР и интенсивным болевым синдромом, обусловленным костными метастазами, может использоваться лучевая терапия.

Системная противоопухолевая терапия ПКР Периоперационная терапия

Неoadъювантная и адъювантная системная терапия большим нПКР, являющимся кандидатами для радикальной нефрэктомии, не показана.

Согласно ПР RUSSCO пациентам с мПКР, подвергнутым радикальному удалению первичной опухоли и метастазов ПКР, может быть назначена адъювантная иммунотерапия пембролизумабом в течение 1 года. КР МЗ подобной опции не предусматривают.

Самостоятельная терапия

Для формирования тактики лекарственной терапии неоперабельного местно-распространенного и диссеминированного ПКР помимо группы прогноза IMDC необходимо принимать во внимание предшествующую терапию, гистологический вариант ПКР, а также наличие саркоматоидной дифференцировки в опухоли.

Как КР МЗ, так и ПР RUSSCO выделяют предпочтительные, альтернативные и допустимые режимы системной противоопухолевой терапии распространенного ПКР. Мнения панелей экспертов в отношении распределения некоторых лечебных режимов по данным категориям расходятся.

Большим распространенным светлоклеточным ПКР (сПКР), ранее не получавшим лечения, в качестве режимов предпочтения рекомендовано назначение иммунотаргетных или иммуноонкологической комбинаций. В группе благоприятного прогноза IMDC режимами предпочтения являются комбинации ингибиторов белка программируемой клеточной смерти лимфоцитов – 1 (PD-1) и тирозинкиназных ингибиторов (ТКИ) II поколения – пембролизумаб с ленватинибом и ниволумаб с кабозантинибом. КР МЗ также относят к предпочтительным режимам комбинации пембролизумаба с акситини-

бом и авелумаба с акситинибом, в то время как ПР RUSSCO считают данные комбинации альтернативными. Монотерапия ТКИ I поколения сунитинибом или пазопанибом резервируются в качестве режима, рекомендованного для пациентов с минимальной опухолевой нагрузкой и/или противопоказаниями к назначению комбинированных режимов (альтернативный режим в КР МЗ или допустимый режим в ПР RUSSCO).

В группах промежуточного и неблагоприятного прогноза IMDC обе панели экспертов признали режимами предпочтения комбинацию ниволумаба с ипилимумабом, а также иммунотаргетные комбинации, основанные на ингибиторах PD-1 (пембролизумаб с акситинибом или ленватинибом, ниволумаб с кабозантинибом), резервируя комбинацию ингибитора PD-L1 авелумаба с акситинибом в качестве альтернативы наряду с монотерапией кабозантинибом.

Субанализы результатов ряда исследований позволили детализировать рекомендации по лечению распространенного ПКР с саркоматоидной дифференцировкой. Для данной категории больных режимами предпочтения являются комбинации, основанные на ниволумабе (ниволумаб с ипилимумабом или кабозантинибом). В качестве альтернативы возможно назначение пембролизумаба или авелумаба с акситинибом. КР МЗ также относят к альтернативным комбинацию пембролизумаба с ленватинибом, не вошедшую в ПР RUSSCO.

Результаты нескольких небольших исследований позволили сформулировать рекомендации по лечению распространенного папиллярного ПКР. В качестве режима предпочтения для данной категории пациентов резервируется монотерапия кабозантинибом. Альтернативными режимами являются монотерапия пембролизумабом, комбинированная иммунотерапия ниволумабом с ипилимумабом, а также монотерапия сунитинибом. КР МЗ также относят к альтернативным режимам монотерапию эверолимусом, которая перенесена панелью экспертов ПР RUSSCO в допустимые режимы с очень ограниченными показаниями.

В ПР RUSSCO для больных распространенным раком собирательных трубочек предусмотрено назначение комбинированной химиотерапии, основанной на гемцитабине и препаратах платины – цисплатине или карбоплатине (в зависимости от наличия противопоказаний к цисплатину). КР МЗ подобного раздела не содержат (табл. 2).

Таблица 3. Последующая терапия распространенного ПКР
Table 3. Subsequent treatment of advanced RCC

Терапия ранее	Прогноз IMDC	Режимы предпочтения		Альтернативные режимы		Допустимые режимы	
		КР МЗ	ПР RUSSCO	КР МЗ	ПР RUSSCO	КР МЗ	ПР RUSSCO
2-я линия терапии сПКР							
Анти-VEGF	Все	Ниволумаб Кабозантиниб		Ленватиниб + эверолимус		Акситиниб	
Анти-PD-(L)1 + анти-VEGF	Все	Клинические исследования		Кабозантиниб* Ленватиниб* + эверолимус		–	
Анти-PD-L1 + анти-CTLA-4	Благоприятный	Клинические исследования		Клинические исследования		Сунитиниб Пазопаниб Кабозантиниб Ленватиниб + эверолимус	Сунитиниб Пазопаниб
	Промежуточный и неблагоприятный					Кабозантиниб Ленватиниб + эверолимус	
Цитокины	Все	Акситиниб Пазопаниб	Не предусмотрено	Сунитиниб	Не предусмотрено	–	–
3-я и последующие линии терапии							
Любое	Все	–	Не предусмотрено	–	Не предусмотрено	Эверолимус Сунитиниб Пазопаниб Бевацизумаб с ИФН-α Сорафениб	Не предусмотрено
	Неблагоприятный	–		Темсиролимус			
Примечание. VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста, PD-(L)1 – белок программируемой клеточной смерти лимфоцитов/лиганд белка программируемой клеточной смерти лимфоцитов 1-го типа, CTLA-4 – антиген цитотоксического лимфоцита 4; *если не применялись в 1-й линии терапии.							

Примечание. VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста, PD-(L)1 – белок программируемой клеточной смерти лимфоцитов/лиганд белка программируемой клеточной смерти лимфоцитов 1-го типа, CTLA-4 – антиген цитотоксического лимфоцита 4; *если не применялись в 1-й линии терапии.

Больным сПКР, у которых развилась резистентность к антиангиогенной терапии (ТКИ в монорежиме или в комбинации бевацизумаб + интерферон – ИФН), предпочтительно назначение монотерапии ниволумабом или кабозантинибом. В качестве альтернативы возможно проведение терапии комбинацией ленватиниба с эверолимусом. У отдельных пациентов, имеющих противопоказания к использованию режимов предпочтения или альтернативного режима, во 2-й линии допускается назначение акситиниба.

У больных сПКР с резистентностью на фоне или после использования комбинированных режимов в 1-й линии оптимальный лекарственный подход продолжает оставаться предметом клинических исследований. При прогрессировании болезни после назначения иммунотерапевтической комбинации ипилимумаб + ниволумаб возможно использование ТКИ: сунитиниба, пазопаниба, кабозантиниба или ленватиниба с эверолимусом. ПР RUSSCO резервируют ТКИ I поколения (сунитиниб и пазопаниб) для пациентов, не имеющих факторов риска, а ТКИ II поколения (кабозантиниб и ленватиниб в комбинации с эверолимусом) – для больных групп промежуточного и неблагоприятного прогноза IMDC. КР МЗ не детализируют критерии селекции кандидатов для ТКИ I или II поколения после комбинированной иммунотерапии.

В случае прогрессирования болезни на фоне комбинации ТКИ с анти-PD-1/PD-L1 агентами оптимальный выбор терапии для последующей линии остается неизученным. В этих случаях возможной опцией является назначение кабозантиниба или комбинации ленватиниба + эверолимус, если данные препараты не использовались ранее. В качестве допустимых режимов возможно использование других ТКИ, которые ранее не использовались.

В КР МЗ сохранился раздел, посвященный лечению цитокин-резистентного ПКР. В качестве режимов предпочтения для больных, ранее получавших цитокины, рекомендуется

назначение акситиниба или пазопаниба, сунитиниб резервируется в качестве альтернативы.

Также КР МЗ упоминают о возможности последующего лечения пациентов, ранее получавших две и более линии терапии, с применением эверолимуса, сунитиниба, пазопаниба, бевацизумаба с ИФН-α или сорафениба, а также темсиrolимуса у больных группы неблагоприятного прогноза (табл. 3). По мнению панели экспертов ПР RUSSCO, в настоящее время роль комбинации бевацизумаба с ИФН-α, сорафениба, темсиrolимуса и эверолимуса в последовательной терапии распространенного ПКР представляется крайне сомнительной.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию /
The article received: 20.12.2022

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 27.03.2023

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации МЗ РФ. Рак паренхимы почки. Режим доступа: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines-update>. Ссылка активна на 15.12.2022 [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Cancer of the parenchyma of the kidney. Available at: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines-update>. Accessed: 15.12.2022 (in Russian)].
2. Волкова М.И., Алексеев Б.Я., Гладков О.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*. 2022;12:579-88 [Volkova MI, Alekseyev BYa, Gladkov OA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniu pochechnokletchnogo raka. *Zlokachestvennyye opukholy: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2*. 2022;12:579-88 (in Russian)].