

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-609-619

Цитирование: Волкова М.И., Носов Д.А., Алексеев Б.Я., Гладков О.А., Матвеев В.Б. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 609–619.

ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК

Коллектив авторов: Волкова М.И., Носов Д.А., Алексеев Б.Я., Гладков О.А., Матвеев В.Б.

Ключевые слова: почечноклеточный рак, иммунотерапия, ингибиторы m-TOR, ингибиторы VEGFR, циторедуктивная нефрэктомия

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование почечноклеточного рака (ПКР) должно проводиться по системе TNM (2017 г.) (табл. 1).

Таблица 1. Стадирование рака почки по системе TNM (2017 г.).

Клиническая стадия	Характеристика
Первичная опухоль (категория T)	
cTx	Первичная опухоль не может быть оценена
cT0	Нет признаков наличия первичной опухоли
cT1	Опухоль ≤ 7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки
cT1a	Опухоль ≤ 4 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки
cT1b	Опухоль > 4 см, но < 7 см в наибольшем измерении
cT2	Опухоль ≥ 7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки
cT2a	Опухоль > 7 см, но ≤ 10 см, не выходит за пределы почки
cT2b	Опухоль > 10 см, но не выходит за пределы почки
cT3	Опухоль распространяется в крупные вены или периферические ткани, но не распространяется за пределы фасции Герота и не прорастает ипсилатеральный надпочечник
cT3a	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 Герота
cT3b	Опухоль макроскопически распространяется в нижнюю полую вену ниже уровня диафрагмы
cT3c	Опухоль макроскопически распространяется в нижнюю полую вену выше уровня диафрагмы или прорастает стенку нижней полой вены

Клиническая стадия	Характеристика
cT4	Опухоль распространяется за пределы фасции Герота (и может прорастать в ипсилатеральный надпочечник)
Лимфатические узлы (категория N)	
cNx	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
cN0	Отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах
cN1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах
Отдаленные метастазы (категория M)	
Mx	Оценить наличие отдаленных метастазов невозможно
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	Определяются отдаленные метастазы

Таблица 2. Соответствие стадий опухолевого процесса категориям TNM.

Стадия	Категория T	Категория N	Категория M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV	T4	N <i>любая</i>	M0
	T <i>любая</i>	N <i>любая</i>	M1

Гистологическая классификация выделяет следующие варианты рака почки (Moch, H., et al. 2016):

- светлоклеточный почечно-клеточный рак;
- мультилокулярная кистозная опухоль с низким злокачественным потенциалом;
- папиллярный почечно-клеточный рак;
- почечный-клеточный рак, ассоциированный с наследственным лейомиоматозом;
- хромофобный почечно-клеточный рак;
- почечно-клеточный рак из собирательных трубочек;
- медуллярный почечно-клеточный рак;
- почечно-клеточный рак, связанный с транслокацией MiT;
- почечно-клеточный рак, связанный с дефицитом сукцинатдегидрогеназы;
- муцинозный тубулярный и веретеновидноклеточный рак;
- тубулокистозный почечно-клеточный рак;
- почечно-клеточный рак, ассоциированный с наследственным поликистозом почек;
- папиллярный светлоклеточный почечно-клеточный рак;
- неклассифицируемый почечно-клеточный рак.

Градация ПКР по системе Фурмана, основанная на оценке характеристик клеточных ядер и ядрышек, выделяет четыре степени (G1–G4).

Саркоматоидная дифференцировка не является самостоятельным гистологическим вариантом ПКР, может встречаться при любых морфологических формах рака почки, всегда соответствует G4 по Фурману и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом.

2. ДИАГНОСТИКА

Целью обследования при ПКР является оценка локализации и распространенности опухолевого процесса. Стандартом диагностики и стадирования ПКР является мульти-спиральная четырехфазная КТ забрюшинного пространства, брюшной и грудной полостей св/в болюсным контрастированием. Больным с симптомами, подозрительными в отношении поражения костей, выполняется радиоизотопное исследование костей скелета. При необходимости может быть выполнено дополнительное исследование зон повышенного накопления РФП с помощью рентгенографии, однофотонно-эмиссионной томографии (ОФЭТ), КТ или МРТ. Пациентам с общемозговыми и/или очаговыми неврологическими симптомами показано МРТ головного мозга с контрастным усилением. Диагностическая эффективность ПЭТ-КТ с любыми трейсерами при ПКР неизвестна, метод не рекомендован к применению в рутинной практике ввиду его невысокой чувствительности при данном заболевании.

Морфологическую верификацию первичного образования или отдаленных метастазов выполняют с целью установления гистологического варианта опухоли перед назначением системной противоопухолевой терапии, а также перед применением аблативных методов лечения или динамического наблюдения за больными с небольшими размерами первичного образования. У пациентов с множественными злокачественными новообразованиями с целью дифференциальной диагностики источников диссеминации также необходима верификация.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Клинически локализованные и местно-распространенные стадии заболевания (T1–4N0–1M0)

Основным методом лечения при клинически локализованном и местно-распространенном ПКР (cT1–4N0–1M0) является хирургический. Стандартным подходом при клинически локализованном ПКР (cT1–2) является резекция почки. Нефрэктомия выполняется пациентам с опухолями cT1–2, локализация и размеры которых делают выполнение органосохраняющего лечения технически невозможным, а также больным ПКР cT3–4. Лимфодиссекция при клинически негативных лимфоузлах (cN0) не является обязательной. При наличии увеличенных забрюшинных лимфоузлов (cN1) выполняется лимфодиссекция. Аблативные методы в стандарты лечения ПКР не входят и могут рассматриваться как альтернатива хирургическому лечению наряду с динамическим наблюдением у больных с крайне высоким операционным риском, имеющих малые периферически расположенные опухоли почки.

После хирургического лечения 10-летняя выживаемость больных в зависимости от стадии варьирует от 30% до 85%.

После радикального хирургического лечения вне зависимости от стадии адъювантная лекарственная и/или ЛТ не проводятся, поскольку не способствуют улучшению общей выживаемости.

3.2. Диссеминированная стадия (M1)

3.2.1. Факторы прогноза

Популяция больных диссеминированным ПКР прогностически неоднородна. До 2010 г. для оценки прогноза пациентов, которым проводится терапия ИФН и/или ИЛ-2, использовалась прогностическая модель Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). В настоящее время для оценки прогноза при проведении системной терапии в клинической практике используется прогностическая модель IMDC, которая представляет собой модифицированную модель MSKCC. В основе модели IMDC лежат факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом пациентов, получавших антиангиогенную терапию (табл. 3).

Таблица 3. Модели прогноза больных диссеминированным раком почки, получавших системную терапию, IMDC (D. Heng, 2010 г.) и MSKCC (R. Motzer, 2002 г.).

Прогностическая модель	IMDC	MSKCC
Факторы риска	1) Время от установления 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 установления 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
Группа прогноза	Медиана общей выживаемости, мес. ¹	
Благоприятный (0 факторов)	43,3	29,6
Промежуточный (1–2 фактора)	22,5	13,8
Неблагоприятный (≥ 3 факторов)	7,8	4,9

¹ На фоне антиангиогенной таргетной терапии в группах риска IMDC, на фоне цитотоксической терапии в группах риска MSKCC.

3.2.2. Лечение

3.2.2.1 Локальное лечение

Выполнение циторедуктивной нефрэктомии до начала системной терапии показано пациентам, способным перенести хирургическое вмешательство, с 0–1 факторами

риска IMDC или MSKCC, потенциально резектабельной первичной опухолью. У больных с 2–3 факторами риска вопрос о целесообразности циторедуктивной нефрэктомии может быть решен индивидуально, после оценки эффекта индукционной системной терапии. Пациентам с > 3 факторами риска циторедуктивное хирургическое лечение не показано, так как не приводит к увеличению общей выживаемости. Больным с клинически значимыми и/или жизнеугрожающими симптомами первичной опухоли допустимо выполнение паллиативной циторедуктивной нефрэктомии независимо от количества факторов риска.

Радикальное удаление солитарных или единичных метастазов может рассматриваться в качестве возможного лечебного подхода у тщательно отобранных больных группы благоприятного прогноза IMDC/MSKCC с метастазами (> 24 месяцев после удаления первичной опухоли) метастазами. Вопрос об удалении синхронных солитарных метастазов с целью потенциального излечения и/или дифференциальной диагностики с другим злокачественным новообразованием должен обсуждаться индивидуально на междисциплинарном консилиуме.

Пациентам, подвергнутым радикальному удалению первичной опухоли и метастазов, может быть рекомендована адъювантная иммунотерапия пембролизумабом в течение 1 года.

Паллиативное удаление метастазов ПКР допустимо у отдельных пациентов, прежде всего, — с поражением костей или ЦНС, для уменьшения интенсивности клинических проявлений заболевания и профилактики осложнений, угрожающих жизни и/или снижающих ее качество.

Альтернативой хирургическому лечению метастазов является стереотаксическая ЛТ. ЛТ может быть использована с паллиативной целью при наличии болевого синдрома у больных с метастатическим поражением костей.

3.2.2.2 Системная противоопухолевая терапия

В настоящее время для клинического использования рекомендованы следующие препараты (табл. 4):

Таблица 4. Препараты и комбинации, рекомендованные для лечения диссеминированного ПКР.

Препарат	Группа	Режим лечения
Сунитиниб ¹	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1-3, PDGFR, c-KIT, FLT-3	50 мг/сут. внутрь 1–4 недели, 2 недели перерыв или 50 мг/сут. внутрь 1–2 недели, 1 неделя перерыв
Пазопаниб	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1-3, c-KIT, PDGFR	800 мг/сут. внутрь ежедневно
Акситиниб ²	Высокоаффинный и селективный тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1-3	5 мг × 2 раза в день внутрь ежедневно
Кабозантиниб	Тирозинкиназный ингибитор MET, VEGFR 1-3, c-KIT, AXL	60 мг × 1 раз в день внутрь ежедневно
Темсиrolimus	Ингибитор m-TOR	25 мг в/в 1 раз в нед.
Эверолимус	Ингибитор m-TOR	10 мг/сут. внутрь

Препарат	Группа	Режим лечения
Ленватиниб + эверолимус	Комбинация тирозинкиназного ингибитора FGFR 1-4, RET, VEGFR 1-3 и ингибитора m-TOR	Ленватиниб 18 мг/сут. внутрь + эверолимус 5 мг/сут. внутрь
Ниволумаб	Анти-PD-1 МКА	3 мг/кг или 240 мг в/в кап. каждые 2 недели или 480 мг в/в кап. каждые 4 недели
Ниволумаб + ипилиумаб	Комбинация анти-PD-1 и анти-CTLA МКА	Ниволумаб 3 мг/кг + ипилиумаб 1 мг/кг в/в каждые 3 недели, 4 введения; далее через 3 недели начинается монотерапия ниволумабом 3 мг/кг или 240 мг в/в каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели
Ниволумаб + кабозантиниб	Комбинация анти-PD-1 МКА и тирозинкиназного ингибитора MET, VEGFR 1-3, c-KIT, AXL	Ниволумаб 240 мг в/в кап. каждые 2 недели или 480 мг в/в кап. каждые 4 недели + кабозантиниб 40 мг × 1 раз в день внутрь ежедневно
Пембролизумаб + акситиниб ²	Комбинация анти-PD-1 МКА с тирозинкиназным ингибитором VEGFR 1-3	Пембролизумаб 200 мг в/в кап. каждые 3 нед. или 400 мг в/в кап. каждые 6 нед. + акситиниб 5 мг × 2 раза в день
Пембролизумаб + ленватиниб	Комбинация анти-PD-1 МКА с тирозинкиназным ингибитором FGFR 1-4, RET, VEGFR 1-3	Пембролизумаб 200 мг в/в кап. каждые 3 нед. или 400 мг в/в кап. каждые 6 нед. + ленватиниб 20 мг/сут. внутрь
Авелумаб + акситиниб ²	Комбинация анти-PD-L1 МКА с тирозинкиназным ингибитором	Авелумаб 800 мг в/в кап. каждые 2 нед. + акситиниб 5 мг × 2 раза в день

¹ Сунитиниб в данном режиме (2/1 нед.) используется только в случае непереносимости стандартного режима (4/2 нед.).

² Начальная доза акситиниба — 5 мг × 2 раза в день, при отсутствии нежелательных явлений 3–4 степеней тяжести в течение первых двух недель приема производится эскалация дозы препарата до 7 мг × 2 раза в день (в течение последующих двух недель) и далее — до 10 мг × 2 раза в день.

На выбор оптимального режима лекарственной терапии оказывают влияние гистологический вариант ПКР, наличие саркоматоидного компонента в опухоли, группа риска IMDC, предшествующее лечение и наличие противопоказаний к назначению препаратов различных фармакологических групп.

Лекарственная терапия светлоклеточного ПКР

В первой линии терапии светлоклеточного ПКР (сПКР) группы благоприятного прогноза при необходимости достижения объективного ответа предпочтительно использование режимов «пембролизумаб + ленватиниб», «ниволумаб + кабозантиниб», «пембролизумаб + акситиниб» или «авелумаб + акситиниб». Использование данных комбинаций у пациентов с благоприятным прогнозом не приводит к статистически значимому увеличению общей выживаемости, но сопровождается достоверным увеличением частоты объективных ответов и выживаемости без прогрессирования по сравнению с сунитинибом. У пациентов с минимальной опухолевой нагрузкой и/или противопоказаниями к назначению комбинированных режимов может использоваться монотерапия пазопанибом или сунитинибом.

В первой линии терапии сПКР групп промежуточного и неблагоприятного прогноза предпочтительно назначение следующих комбинированных режимов: «ниволумаб + ипилиумаб», «пембролизумаб + акситиниб», «пембролизумаб + ленватиниб»

или «ниволумаб + кабозантиниб». В качестве альтернативного режима с меньшим уровнем доказательности может рассматриваться комбинация «авелумаб + акситиниб». Возможной опцией при наличии противопоказаний к проведению иммунотерапии является назначение кабозантиниба в монорежиме.

Использование комбинированных режимов ассоциируется с более высокой частотой нежелательных явлений 3–4 ст. (до 60–70%) и требует более тщательного мониторинга состояния пациентов по сравнению с монотерапией тирозинкиназными ингибиторами. При использовании комбинации «ниволумаб + ипилиумаб» частота иммуноопосредованных нежелательных явлений 3–4 ст. увеличивается до 46%.

У ранее не получавших лечения пациентов с саркоматоидной дифференцировкой в опухоли режимами предпочтения являются «ниволумаб + кабозантиниб», «пембролизумаб + акситиниб» (независимо от группы прогноза) и «ниволумаб + ипилиумаб» (при промежуточном и неблагоприятном прогнозе). Данные режимы обеспечивают значимое преимущество в общей, беспрогрессивной выживаемости и частоте объективного ответа по сравнению с сунитинибом. В качестве альтернативы рассматриваются комбинации «пембролизумаб + ленватиниб» или «авелумаб + акситиниб», которые приводят к увеличению беспрогрессивной выживаемости и частоты объективного ответа по сравнению с сунитинибом.

Больным сПКР, у которых развилась резистентность к антиангиогенной терапии тирозинкиназными ингибиторами в монорежиме или к комбинации «бевацизумаб + ИФН», предпочтительно назначение ниволумаба или кабозантиниба. В качестве альтернативы возможно проведение терапии комбинацией «ленватиниб + эверолимус». У отдельных пациентов, имеющих противопоказания к использованию режимов предпочтения или альтернативного режима, во второй линии допустимо назначение акситиниба. Частота нежелательных явлений 3–4 ст. при использовании кабозантиниба или комбинации «ленватиниб + эверолимус» может достигать 70% и требует тщательного мониторинга переносимости терапии.

У больных сПКР с резистентностью на фоне или после использования комбинированных режимов в первой линии оптимальный лекарственный подход продолжает оставаться предметом клинических исследований. При прогрессировании болезни после назначения иммунотерапевтической комбинации «ипилиумаб + ниволумаб» возможно использование тирозинкиназных ингибиторов в монорежиме: сунитиниба или пазопаниба — у пациентов без факторов риска IMDC/MSKCC, кабозантиниба или ленватиниба с эверолимусом — при наличии факторов риска.

В случае прогрессирования болезни на фоне комбинации тирозинкиназного ингибитора с анти-PD1/PD-L1 МКА оптимальный выбор терапии для последующей линии остается не изученным. В этих случаях возможной опцией является назначение кабозантиниба или комбинации «ленватиниб + эверолимус», если данные препараты не использовались ранее. В качестве допустимых режимов возможно использование других тирозинкиназных ингибиторов, которые ранее не использовались. Если в качестве первой линии терапии использовались комбинированные режимы с включением анти-PD1 МКА, дальнейшее их использование при прогрессировании процесса нецелесообразно.

В настоящее время роль комбинации бевацизумаба с ИФН, сорафениба, темсирили-муса и эверолимуса в последовательной терапии распространенного ПКР представляется крайне сомнительной.

У пациентов, ранее получивших две и более линий терапии, последующий режим выбирается индивидуально, с учетом ранее использованных препаратов, их эффективности и переносимости.

Лекарственная терапия несветлоклеточного ПКР

Лекарственная терапия несветлоклеточного ПКР (нПКР) не изучалась в рандомизированных исследованиях III фазы. В программах расширенного доступа было показано, что прогноз больных нПКР хуже, чем у пациентов со светлоклеточными опухолями. Желательно включение больных нПКР в клинические исследования.

В настоящее время при папиллярном ПКР предпочтительной опцией является монотерапия кабозантинибом, продемонстрировавшая увеличение беспрогрессивной выживаемости и частоты объективных ответов по сравнению с сунитинибом в исследовании II фазы SWOG 1500. На основании результатов небольших исследований 2 фазы (ESPN, RECORD-3, ASPEN, KEYNOTE-427 и B61, CheckMate 920), а также результатов, полученных в отдельных сериях наблюдений, альтернативными опциями для лечения нПКР являются пембролизумаб, пембролизумаб с леватинибом, ниволумаб, ниволумаб с ипилимумабом или кабозантинибом, сунитиниб; допустимым режимом в последующих линиях может являться монотерапия эверолимусом.

При раке из собирательных трубочек возможно назначение ХТ комбинацией «цисплатин + гемцитабин» или «карбоплатин + гемцитабин» (при противопоказаниях к назначению цисплатина).

Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у больных ПКР представлен в табл. 5.

Таблица 5. Алгоритм выбора режима лекарственной терапии первой линии у больных ПКР.

Предшествующее лечение	Группа прогноза IMDC	Режимы предпочтения	Альтернативные режимы	Допустимые режимы
Первая линия терапии светлоклеточного ПКР				
Не было	Благоприятный	<ul style="list-style-type: none"> Пембролизумаб + леватиниб Ниволумаб + кабозантиниб Пембролизумаб + акситиниб Авелумаб + акситиниб 	<ul style="list-style-type: none"> Пазопаниб Сунитиниб 	–
	Промежуточный и неблагоприятный	<ul style="list-style-type: none"> Ниволумаб + ипилимумаб Пембролизумаб + акситиниб Пембролизумаб + леватиниб Ниволумаб + кабозантиниб 	<ul style="list-style-type: none"> Авелумаб + акситиниб Кабозантиниб 	–

Предшествующее лечение	Группа прогноза IMDC	Режимы предпочтения	Альтернативные режимы	Допустимые режимы
Первая линия терапии ПКР с саркоматоидной дифференцировкой				
Не было	Благоприятный	<ul style="list-style-type: none">Ниволумаб + кабозантинибПембролизумаб + акситиниб	<ul style="list-style-type: none">Авелумаб + акситинибПембролизумаб + леватиниб	–
	Промежуточный и неблагоприятный	<ul style="list-style-type: none">Ниволумаб + ипилимумабНиволумаб + кабозантинибПембролизумаб + акситиниб		–
Первая линия терапии папиллярного ПКР				
Не было	Все	<ul style="list-style-type: none">Кабозантиниб	<ul style="list-style-type: none">Пембролизумаб + леватинибПембролизумабНиволумаб + ипилимумабНиволумаб + кабозантинибНиволумабСунитиниб	<ul style="list-style-type: none">Эверолимус
Первая линия терапии ПКР из собирательных трубочек				
Не было	Все	<ul style="list-style-type: none">Клинические исследования	<ul style="list-style-type: none">Цисплатин + гемцитабинКарбоплатин + гемцитабин²	–
Вторая линия терапии				
Анти-VEGF	Все	<ul style="list-style-type: none">НиволумабКабозантиниб	<ul style="list-style-type: none">Леватиниб + эверолимус	<ul style="list-style-type: none">Акситиниб
Анти-PD(L) 1 + анти-VEGF	Все	<ul style="list-style-type: none">Клинические исследования	<ul style="list-style-type: none">Кабозантиниб¹Леватиниб¹ + эверолимус	–
Анти-PD(L)-1 + анти-CTLA-4	Благоприятный	<ul style="list-style-type: none">Клинические исследования	<ul style="list-style-type: none">Клинические исследования	<ul style="list-style-type: none">СунитинибПазопаниб
	Промежуточный и неблагоприятный			<ul style="list-style-type: none">КабозантинибЛеватиниб + эверолимус

Предшествующее лечение	Группа прогноза IMDC	Режимы предпочтения	Альтернативные режимы	Допустимые режимы
Последующая терапия ³				
Не было анти-PD (L)-1 и/или анти-CTLA-4	Все	<ul style="list-style-type: none"> • Ниволумаб • Кабозантиниб 	<ul style="list-style-type: none"> • Ленватиниб + эверолимус 	<ul style="list-style-type: none"> • Пембролизумаб + акситиниб • Пембролизумаб + ленватиниб • Ниволумаб + ипилимумаб • Ниволумаб + кабозантиниб • Авелумаб + акситиниб • Акситиниб • Эверолимус • Пазопаниб • Сунитиниб • Темсиrolimus
Были анти-PD (L)-1 и/или анти-CTLA-4	Все	<ul style="list-style-type: none"> • Клинические исследования 	<ul style="list-style-type: none"> • Кабозантиниб • Ленватиниб + эверолимус 	<ul style="list-style-type: none"> • Пембролизумаб + акситиниб • Пембролизумаб + ленватиниб • Ниволумаб + ипилимумаб • Ниволумаб + кабозантиниб • Авелумаб + акситиниб • Ниволумаб • Акситиниб • Эверолимус • Пазопаниб • Сунитиниб • Темсиrolimus

¹ Если препарат не использовался в первой линии терапии.

² При противопоказаниях к цисплатину.

³ Допустимо применение препаратов, не применявшихся в предыдущей линии терапии.

4. НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ

За всеми пациентами, получившими хирургическое лечение по поводу ПКР, должно осуществляться тщательное наблюдение. При раке почки pT1N0M0 показано обследование, включающее сбор жалоб, осмотр, выполнение общего и биохимического анализов крови, КТ или МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением через 3, 6, 12 месяцев, далее — ежегодно, а также рентгенографии органов грудной клетки ежегодно после радикальной операции. При раке почки pT1N0M0 со степенью анаплазии ПКР G3–G4, pT2–4N0/1M0, после радикального удаления метастазов рака почки,

выявлении опухолевых клеток по краю резекции частота исследований должна быть выше (каждые 3 месяца — в течение 1-го года, каждые 6 месяцев — в течение 2-го и 3-го годов наблюдения, далее — ежегодно).

5. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПРОВЕДЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Наиболее частыми побочными эффектами, характерными для ингибиторов VEGFR, являются астения, АГ, диарея, ЛПС, гипотиреоз, кожная токсичность, нейтропения. Частота и степень выраженности данных побочных явлений может варьировать в зависимости от использования того или иного препарата. До начала и на фоне терапии тирозинкиназами ингибиторами необходимо осуществлять мониторинг гематологических показателей, АД и функции щитовидной железы (ТТГ, ТЗ, Т4).

Перед назначением препарата следует добиться адекватного контроля АД (ингибиторы АПФ или блокаторы рецептора ангиотензина II, антагонисты кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы) и, при необходимости, продолжить гипотензивную терапию. Уровень ТТГ > 10 мМЕ/л является показанием к назначению гормонозаместительной терапии независимо от наличия симптомов гипотиреоза. Развитие АГ и гипотиреоза в течение первых 4–6 недель лечения ассоциировано с более высокими показателями беспрогрессивной и общей выживаемости. Медикаментозная коррекция АД и гипотиреоза, развившихся на фоне таргетной терапии, не влияет на результаты лечения и должна проводиться в соответствии с общепринятыми рекомендациями.

Характерными нежелательными явлениями, ассоциированными с терапией ингибиторами mTOR (темсиrolimus, эверолимус), являются мукозиты, пульмониты, иммуносупрессия и риск инфекции, а также метаболический синдром (гипергликемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия). До старта терапии ингибиторами mTOR следует оценить и, при необходимости, скорректировать исходные показатели липидов и глюкозы сыворотки крови, излечить персистирующие инфекции, а также исключить клинически значимое снижение дыхательной функции. В процессе лечения необходимо мониторировать указанные показатели.

При проведении иммунотерапии ингибиторами контрольных точек (ниволумаб, авелумаб, пембролизумаб, ипилимумаб) в различные сроки могут развиваться аутоиммунные поражения различных систем органов различной степени выраженности. Чаще всего регистрируются проявления кожной и гастроинтестинальной токсичности, реже — аутоиммунные эндокринопатии (аутоиммунный гипопифизит, тиреоидит, поражение надпочечников), нефропатии, гепатиты, нейропатии.