

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-31

Цитирование: Носов Д.А., Б.Я. Алексеев, Гладков О.А., Волкова М.И., Попов А.М., Харкевич Г.Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 31

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА

Коллектив авторов: Носов Д.А., Б.Я. Алексеев, Гладков О.А., Волкова М.И., Попов А.М., Харкевич Г.Ю.

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

Клиническая стадия	Характеристика
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
cT4	Опухоль распространяется за пределы фасции Герота (и может прорасти 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 любое	M0
	T любое	N любое	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 рак, ассоциированный с наследственным лейомиоматозом и почечно-клеточным раком;
- хромофобноклеточный 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.

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 процесса. Стандартом диагностики и стадирования ПКР является спиральная КТ забрюшинного пространства, брюшной и грудной полостей с в/в болюсным контрастированием. Больным с соответствующими симптомами выполняется радиоизотопное исследование костей скелета с последующим рентгенологическим, однофотонно-эмиссионно-томографическим (ОФЭТ) или МРТ-контролем зон повышенного накопления РФП. Пациентам с общезлобными 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 в отношении больных 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/+M0) 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 расширенная 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 больных.

3.2. Диссеминированная стадия (M1)

3.2.1. Факторы прогноза

Больные диссеминированным ПКР представляют собой разнородную в прогностическом отношении группу. До 2010 г. для оценки прогноза пациентов, которым проводится терапия ИНФ и/или ИЛ -2, использовалась прогностическая модель Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). Неблагоприятными прогностическими факторами, негативно влияющими на общую выживаемость больных, являются:

- соматический статус (<70% по шкале Карновского);
- повышение уровня ЛДГ >1,5 ВГН;
- уровень Hb <НГН;
- уровень скорректированного Ca²⁺ в сыворотке крови >10 мг/дл или >2,5 ммоль/л;
- интервал от первичного установления диагноза ПКР до начала терапии <1 года.

В соответствии с моделью MSKCC все пациенты диссеминированным ПКР подразделяются на 3 группы:

- группа благоприятного прогноза (нет факторов риска, медиана продолжительности жизни ~ 30 мес.);
- группа промежуточного прогноза (1–2 фактора риска, медиана продолжительности жизни ~ 14 мес.);
- группа неблагоприятного прогноза (≥3 факторов риска, медиана продолжительности жизни ~ 6 мес.).

В настоящее время для оценки прогноза при проведении системной терапии у ранее не леченых больных в клинической практике используется прогностическая модель IMDC (D. Heng 2010), которая представляет собой дополненную модель MSKCC (табл. 1).

Таблица 3. Прогностическая модель IMDC и показатели выживаемости у пациентов диссеминированным раком почки, получавших системную терапию (D. Heng, 2010).

Факторы риска:		
1. Соматический статус по шкале Карновского < 80%		
2. Концентрация Ca ²⁺ в сыворотке крови > 2,4 ммоль/л		
3. Уровень Hb < НГН		
4. Время от диагностирования до начала лекарственной терапии < 1 года		
5. Уровень нейтрофилов > ВГН		
6. Число тромбоцитов > ВГН		
Прогноз	Медиана продолжительности жизни (мес.)	2-летняя выживаемость
Благоприятный (нет факторов риска)	43,3 мес.	75%
Промежуточный (1 или 2 фактора риска)	22,5 мес.	53%
Плохой (3 и более факторов риска)	7,8 мес.	7%

3.2.2. Лечение

Выполнение циторедуктивной нефрэктомии до начала таргетной терапии тирозинкиназами ингибиторами возможно только больным группы благоприятного прогноза (IMDC или MSKCC) с потенциально резектабельной первичной опухолью, способным перенести хирургическое вмешательство. В группах промежуточного и неблагоприятного прогноза циторедуктивная нефрэктомия до начала таргетной терапии не улучшает показатели общей выживаемости и может выполняться только пациентам с наличием не более 3-х факторов риска по шкале IMDC.

Роль циторедуктивной нефрэктомии перед проведением комбинированной терапии (ипилимумаб + ниволумаб или ингибитор тирозинкиназы + анти-PD1/PDL-1 антитело) продолжает оставаться не изученной. Выполнение циторедуктивной нефрэктомии возможно при угрожающих жизни состояниях, связанных с наличием первичной опухоли (гематурия, токсико-анемический синдром и др.).

Радикальное удаление солитарных и единичных метастазов может рассматриваться в качестве возможного лечебного подхода у отдельных больных ПКР с индолентным течением болезни. Адювантная терапия после радикального хирургического удаления метастазов не улучшает результаты лечения, и ее проведение не показано.

ЛТ может быть использована с паллиативной целью при наличии болевого синдрома у больных с метастатическим поражением костей.

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

Таблица 4. Препараты и комбинации, рекомендованные для клинического использования в лечении диссеминированного ПКР

Препарат	Группа	Режим лечения
Сунитиниб Сунитиниб ¹	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1-3, PDGFR, c-KIT, FLT-3	50 мг/сут. внутрь 1-4 недели, 2 недели перерыв 50 мг/сут. внутрь 1-2 недели, 1 недели перерыв ¹
Сорафениб	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-2, RAF-киназы, PDGFR, c-KIT	800 мг/сутки внутрь
Темсиrolimus	Ингибитор m-TOR	25 мг в/в 1 раз в нед.
Эверолимус	Ингибитор m-TOR	Эверолимус 10 мг/сут. внутрь
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
Бевацизумаб + ИНФ	Анти-VEGF МКА	Бевацизумаб 10 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели + ИНФ 3-6 млн. Ед. п/к 3 раза в неделю
Ниволумаб	анти-PD-1 моноклональное антитело	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 моноклональных антител	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
Ленватиниб + Эверолимус	Комбинация тирозинкиназного ингибитора FGFR 1-4, RET, VEGFR 1-3 и ингибитора m-TOR	Ленватиниб 18 мг/сутки внутрь + Эверолимус 5 мг/сутки внутрь
Пембролизумаб + акситиниб	Комбинация анти-PD-1 МКА с тирозинкиназным ингибитором VEGFR 1-3	Пембролизумаб 200 мг в/в кап., каждые 3 нед. в комбинации с акситинибом 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. в комбинации с ленватинибом 20 мг/сут. внутрь
Авелумаб + акситиниб	Комбинация анти-PD-L1 МКА с тирозинкиназным ингибитором	Авелумаб 10 мг/кг в/в кап., каждые 2 нед. в комбинации с акситинибом 5 мг × 2 раза в день
Ниволумаб + кабозантиниб	Комбинация анти-PD-1 МКА с тирозинкиназным ингибитором MET, VEGFR 1-3, c-KIT, AXL	Ниволумаб 240 мг в/в кап. каждые 2 недели, кабозантиниб 40 мг × 1 раз в день внутрь ежедневно

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 токсических осложнений III — IV степени 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.

Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у больных ПКР

В первой линии терапии светлоклеточного ПКР (сПКР) группы благоприятного прогноза в зависимости от клинической ситуации предпочтительно проведение терапии комбинациями пембролизумаб +ленватиниб, пембролизумаб +акситиниб, ниволумаб +кабозантиниб 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, а также достоверным увеличением (пембролизумаб +ленватиниб, ниволумаб +кабозантиниб или авелумаб +акситиниб) либо тенденцией к увеличению выживаемости без прогрессирования (пембролизумаб +акситиниб, ниволумаб +кабозантиниб). В качестве альтернативных режимов, особенно у пациентов с минимальной опухолевой нагрузкой и/или противопоказаниями к назначению комбинированных режимов, может использоваться пазопаниб или сунитиниб.

В первой линии терапии сПКР групп промежуточного и неблагоприятного прогноза предпочтительно назначение следующих комбинированных режимов: ниволумаб +ипилимуаб, 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. и требует тщательного мониторинга за пациентами. При использовании комбинации ниволумаб +ипилимуаб частота иммуноопосредованных нежелательных явлений 3–4 ст. увеличивается до 46%.

Роль сорафениба и комбинации ИНФ +бевацизумаб в зависимости от прогноза пациентов в настоящее время остается малоизученной, также как и роль темсиролимуса в группе неблагоприятного прогноза в сравнении с другими препаратами и режимами в связи с крайне ограниченным числом клинических исследований. Данные препараты в настоящее время не могут рассматриваться в качестве режимов предпочтения или альтернативных режимов.

Большим сПКР, у которых развилась резистентность к антиангиогенной терапии тирозинкиназными ингибиторами в монорежиме или к комбинации ИНФ +бевацизумаб, предпочтительно назначение ниволумаба или кабозантиниба. В качестве альтернативы возможно проведение терапии комбинацией ленватиниба с эверолимусом. У отдельных пациентов, имеющих противопоказания к использованию режимов предпочтения или альтернативного режима, во второй линии допускается назначение акситиниба или эверолимуса. Частота нежелательных явлений 3–4 ст. при использовании кабозантиниба или комбинации ленватиниба с эверолимусом 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 ипилимуаб +ниволумаб возможно использование тирозинкиназных ингибиторов в монорежиме — кабозантиниба, акситиниба, сунитиниба или пазопаниба. В случае прогрессирования болезни на фоне комбинации тирозинкиназ-

ного 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 левватиниб + эверолимус, если данные препараты не использовались ранее. В качестве допустимых режимов возможно использование также других тирозинкиназных ингибиторов, которые ранее не использовались.

Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у больных ПКР представлен в табл. 5 и 6.

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

Предшествующее лечение	Группа прогноза IMDC	Режимы предпочтения	Альтернативные режимы
Не было	Благоприятный	Пембролизумаб + левватиниб	Пазопаниб ¹ , Сунитиниб ¹
		Пембролизумаб + акситиниб	
		Авелумаб + акситиниб	
		Ниволумаб + кабозантиниб	
		Ниволумаб + ипилимумаб	
	Промежуточный	Ниволумаб + ипилимумаб	
		Пембролизумаб + акситиниб	Кабозантиниб
		Пембролизумаб + левватиниб	Авелумаб + акситиниб
		Ниволумаб + кабозантиниб	
		Ниволумаб + ипилимумаб	Кабозантиниб
	Неблагоприятный	Ниволумаб + ипилимумаб	Кабозантиниб
		Пембролизумаб + акситиниб	Авелумаб + акситиниб
		Пембролизумаб + левватиниб	
		Ниволумаб + кабозантиниб	
		Ниволумаб + ипилимумаб	

¹ При противопоказаниях к анти-PD1 препаратам

Таблица 6. Алгоритм выбора режима лекарственной терапии второй и последующих линий у больных сПКР

Предшествующее лечение	Режимы предпочтения	Альтернативные режимы	Допустимые режимы у отдельных пациентов
Тирозинкиназные ингибиторы в монорежиме	Ниволумаб Кабозантиниб ¹	Левватиниб + эверолимус	Акситиниб Эверолимус
Ипилимумаб + ниволумаб	Клинические исследования	Клинические исследования	Кабозантиниб Акситиниб Сунитиниб Пазопаниб
Тирозинкиназные ингибиторы + анти-PD1/PDL-1	Клинические исследования	Кабозантиниб ¹ Левватиниб ¹ + эверолимус	Сунитиниб Пазопаниб Акситиниб!

¹ Если препарат не использовался в первой линии терапии

4. НЕСВЕТЛОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ПОЧКИ И РАК ПОЧКИ С САРКОМАТОИДНЫМ КОМПОНЕНТОМ

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. При папиллярном ПКР (1 и 2 типа) предпочтительной опцией является кабозантиниб. На основании результатов систематического анализа, включившего данные небольших исследований 2 фазы (ESPN, RECORD -3, ASPEN, KEYNOTE -427), сунитиниб, пембролизумаб и, в меньшей степени, эверолимус остаются предпочтительными опциями для лечения пациентов с другими формами нПКР.

При раке собирательных трубочек возможно назначение ХТ комбинацией цисплатин + гемцитабин или карбоплатин + гемцитабин (при противопоказаниях к назначению цисплатина). При ПКР с наличием саркоматоидного компонента необходимо использовать режимы, включающие анти-PD1/PD-L1 МКА (ипилилумаб + ниволумаб или комбинация тирозинкиназных ингибиторов и анти-PD1/PD-L1 МКА). Желательно включение больных нПКР в клинические исследования.

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. Для бевацизумаба характерными видами токсичности являются протеинурия, угроза кровотечения, слабость. Частота и степень выраженности данных побочных явлений может варьировать в зависимости от использования того или иного препарата. До начала и на фоне проведения терапии тирозинкиназными ингибиторами необходимо осуществлять мониторинг гематологических показателей, АД и функции щитовидной железы (ТТГ, Т3, Т4). Перед назначением препарата следует добиться адекватного контроля АД (антагонисты кальция, ингибиторы АПФ или блокаторы рецептора к ангиотензину II, бета-блокаторы) и, при необходимости, продолжить гипотензивную терапию. Развитие АГ и гипотиреоза в течение первых 4–6 недель лечения ассоциируется 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, 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 гипофизит, тиреоидит, поражение надпочечников), нефропатии, гепатиты, нейропатии.