

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА

**Коллектив авторов:** Носов Д. А., Воробьев Н. А., Гладков О. А., Матвеев В. Б., Русаков И. Г., Харкевич Г. Ю.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2016-4s2-333-337

**Ключевые слова:** почечноклеточный рак, ПКР, альфа-интерферон, ингибиторы m-TOR, ингибиторы VEGFR, паллиативная нефрэктомия.

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз ПКР устанавливается на основании данных:

- УЗИ или КТ-исследования органов брюшной и грудной полости;
- радиоизотопного исследования костей скелета;
- других исследований, которые учитывают степень локальной инвазии, вовлечения лимфоузлов и наличие отдаленных метастазов.

Морфологическое исследование первичной опухоли или метастаза позволяет классифицировать опухоль по следующим гистологическим вариантам: светлоклеточный рак (~80% всех случаев), папиллярный рак (I или II тип, ~15% всех случаев), хромофобный рак (~5%), рак из собирательных трубочек (~1–2%), медуллярный рак (1%) и неклассифицируемые варианты. Саркоматоидный подтип не является самостоятельным гистологическим вариантом и в той или иной степени может встречаться при любых гистологических формах ПКР, одновременно указывая на неблагоприятный прогноз. Для стадирования ПКР используется система TNM (7-е издание, 2009 г.).

## ЛЕЧЕНИЕ

### ЛОКАЛИЗОВАННЫЕ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ (T1-4N0-2M0)

Основным методом лечения при локальных стадиях ПКР (I–III стадия) является хирургический. Радикальная нефрэктомия – по-прежнему единственная хирургическая опция для больных II–III стадией.

При опухолях небольшого размера (< 4 см) может выполняться радикальная резекция почки или могут использоваться различные аблативные методы. Выполнение регионарной лимфодиссекции рекомендовано в основном при подозрении

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

После радикального хирургического лечения вне зависимости от стадии адьювантная лекарственная и/или лучевая терапия не проводятся, поскольку не способствуют улучшению безрецидивной и общей выживаемости больных.

## **ДИССЕМИНИРОВАННАЯ СТАДИЯ (M1)**

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 от верхней границы нормы;
- уровень гемоглобина ниже нижней границы нормы;
- уровень скорректированного  $\text{Ca}^{2+}$  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 с диссеминированным ПКР подразделяются на 3 группы:

- группа благоприятного прогноза (нет факторов риска, медиана выживаемости ~ 30 мес.);
- группа промежуточного прогноза (1–2 фактора риска, медиана выживаемости ~ 14 мес.);
- группа плохого прогноза ( $\geq 3$  факторов риска, медиана выживаемости ~ 6 мес.).

Для оценки прогноза при проведении таргетной терапии у ранее не леченных больных в клинической практике также используется прогностическая модель IMDC (D. Heng 2010), которая представляет собой дополненную модель MSKCC (табл. 1).

**Таблица 1. Прогностическая модель IMDC и показатели выживаемости у пациентов с диссеминированным раком почки, получавших таргетную терапию (D. Heng, 2010).**

<b>Факторы риска:</b>		
1. соматический статус по шкале Карновского < 80%;		
2. концентрация скорректированного Са <sup>2+</sup> в сыворотке крови > 10 мг/дл;		
3. уровень гемоглобина < 13 г/дл;		
4. время от диагностирования до начала лекарственной терапии < 1 года;		
5. уровень нейтрофилов > ВГН*;		
6. число тромбоцитов > ВГН.		
<b>Прогноз</b>	<b>Медиана продолжительности жизни (мес.)</b>	<b>2-летняя выживаемость</b>
Благоприятный (нет факторов риска)	43,3 мес.	75%
Умеренный (1 или 2 фактора риска)	22,5 мес.	53%
Плохой (3 и более факторов риска)	7,8 мес.	7%

\* ВГН – верхняя граница нормы.

Выполнение паллиативной нефрэктомии до начала таргетной терапии улучшает общую выживаемость пациентов с наличием не более 3 факторов риска по шкале Heng.

Удаление солитарных и единичных метастазов может рассматриваться в качестве возможного лечебного подхода у отдельных больных ПКР с благоприятным прогнозом по критериям IMDC (Heng) и индолентным течением болезни.

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

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время для клинического использования в РФ рекомендованы 9 препаратов: интерферон- $\alpha$ , сорафениб, сунитиниб, темсиролимус, бевацизумаб в комбинации с интерфероном, эверолимус, пазопаниб и акситиниб. Терапия ИЛ-2 в режиме болюсных внутривенных инфузий проводится только в специализированных центрах из-за высокой частоты осложнений (табл. 2). В большинстве исследований данные препараты изучались у больных светлоклеточным вариантом ПКР.

**Таблица 2. Препараты, используемые в лечении диссеминированного ПКР.**

Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Число циклов
Интерферон-альфа (ИНФ)	6–9 МЕ	П/к	3 раза в неделю	До прогрессирования или развития неприемлемой токсичности
Сунитиниб Сунитиниб*	50 мг 50 мг	Р. о. Р. о.	4 недели, 2 недели перерыв 1–2 недели, 1 неделя перерыв	
Сорафениб	400 мг x 2 раза в день	Р. о.	Ежедневно	
Темсиrolimus	25 мг	В/в	Еженедельно	
Пазопаниб	800 мг	Р. о.	Ежедневно	
Акситиниб**	5 мг x 2 раза в день*	Р. о.	Ежедневно	
Эверолимус	10 мг	Р. о.	Ежедневно	
Бевацизумаб + ИНФ	Бевацизумаб: 10 мг/кг ИНФ: 9 млн. ЕД	В/в П/к	1 раз каждые 2 недели 3 раза в неделю	

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

\*\* Начальная доза акситиниба – 5 мг x 2 раза в день, при отсутствии токсических осложнений III–IV степени в течение первых двух недель приема производится эскалация дозы препарата до 7 мг x 2 раза в день (в течение последующих двух недель) и далее до 10 мг x 2 раза в день.

- У больных благоприятного прогноза с удаленной первичной опухолью при отсутствии симптомов болезни и с ограниченной распространенностью процесса (в основном при метастазах в легких) допустимо использование ИНФ- $\alpha$  в монотерапии при условии тщательного мониторинга эффективности лечения и возможности использования таргетных препаратов при прогрессировании болезни.
- В качестве терапии первой линии при любом прогнозе целесообразно 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. Темсиrolimus назначается только больным с неблагоприятным прогнозом.
- При прогрессировании заболевания после терапии ингибиторами тирозинкиназ (сунитинибом, сорафенибом, пазопанибом) целесообразно назначение более селективного тирозинкиназного ингибитора VEGFR акситиниба или ингибитора m-TOR (эверолимуса).
- При прогрессировании заболевания после терапии ИНФ или использования комбинации бевацизумаба + ИНФ- $\alpha$  возможно назначение ингибиторов тирозинкиназ (пазопаниб, сунитиниб, акситиниб, сорафениб).

- У отдельных больных, ранее ответивших на терапию ингибиторами VEGFR (сунитиниб), их повторное назначение может иметь успех в том случае, если интервал между прекращением и возобновлением лечения превышает 6 мес.
- Эффективность проводимой терапии оценивается каждые 2–3 мес. от начала лечения или раньше в случае появления клинических признаков прогрессирования заболевания.

## **НЕСВЕТЛОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ПОЧКИ**

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

## **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С НАЗНАЧЕНИЕМ ИНГИБИТОРОВ VEGFR**

Наиболее частыми побочными эффектами, характерными для ингибиторов VEGFR, являются астения, артериальная гипертензия (АГ), диарея, ладонно – подошвенный синдром, 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. На фоне проведения терапии необходимо осуществлять мониторинг гематологических показателей, АД и функции щитовидной железы. Перед назначением препарата следует добиться адекватного контроля АД и при необходимости продолжить гипотензивную терапию. Развитие артериальной гипертензии 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.