

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА

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

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3s2-404-410

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

I. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование почечноклеточного рака (ПКР) проводится по системе TNM (2009 г.) (табл. 1, 2).

Таблица 1. Классификация почечноклеточного рака по системе TNM

Клиническая стадия	Характеристика
Первичная опухоль (категория T)	
cTx	Первичная опухоль не может быть оценена
cT0	Нет признаков 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 на крупные вены или прорастает надпочечник, но не распространяется за пределы фасции Героты
cT3a	Опухоль макроскопически распространяется на почечную вену или её сегментарные вены (с мышечной стенкой) либо прорастает в периренальные ткани и/или почечный синус (в клетчатку, окружающую почечную лоханку), но не выходит за пределы фасции Героты
cT3b	Опухоль макроскопически распространяется в нижнюю полую вену ниже уровня диафрагмы;

Цитирование: Носов Д. А., Волкова М. И., Гладков О. А., Харкевич Г. Ю. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака // Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7). С. 404–410.

Клиническая стадия	Характеристика
cT3c	Опухоль макроскопически распространяется на нижнюю полую вену выше уровня диафрагмы или прорастает стенку нижней полой вены
cT4	Опухоль распространяется за пределы фасции Героты (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	Метастаз в одном лимфатическом узле
Отдаленные метастазы (категория M)	
Mx	Оценить наличие отдаленных метастазов невозможно
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	Определяются отдаленные метастазы

Таблица 2. Группировка почечноклеточного рака по стадиям

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	N2	M0
	T любое	N любое	M1

Современные морфологические, цитогенетические и молекулярные исследования позволяют выделить 6 основных морфологических вариантов ПКР:

- светлоклеточный (80–90%);
- папиллярный I и II типа (10–15%);
- хромофобный (4–5%);
- рак из собирательных трубочек (1–2%);
- медуллярный рак (1–2%);
- 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.

2. ДИАГНОСТИКА

- 2.1. Диагноз ПКР предварительно устанавливается на основании данных **УЗИ, Р-графии легких, КТ органов брюшной и грудной полости**, радиоизотопного исследования костей скелета и других исследований, которые учитывают степень локальной инвазии, вовлечения лимфоузлов и наличие отдаленных метастазов. Роль ПЭТ в диагностике ПКР окончательно не ясна, поэтому ПЭТ в настоящее время не является стандартным методом обследования виду его не высокой чувствительности при данном заболевании.
- 2.2. **Морфологическую верификацию** первичного образования или отдаленных метастазов опухоли выполняют с целью установления гистологического варианта опухоли, для отбора больных с небольшой опухолью для наблюдения в динамике, перед применением аблативных методов лечения, для отбора больных для проведения таргетной терапии.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Клинически локализованные и местно-распространенные стадии заболевания (T1-4N0-2M0)

Основным методом лечения при клинически локализованном и местно-распространенном ПКР (cT1-4N0/+M0) является хирургический метод. Стандартным подходом при клинически локализованном ПКР (cT1-2) является резекция почки. Нефрэктомия резервируется для пациентов с опухолями cT1-2, локализация и размеры которых делают выполнение органосохраняющего лечения технически невозможным, а также для больных ПКР cT3-4. Лимфодиссекция при клинически негативных лимфоузлах (cN0) не является обязательной. При наличии увеличенных забрюшинных лимфоузлов (cN1-2) 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 при небольших периферически расположенных опухолях 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 **адьювантная лекарственная и/или ЛТ** не проводятся, поскольку не способствуют улучшению безрецидивной и 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 MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Неблагоприятными прогностическими факторами, негативно влияющими на общую выживаемость, являются:

- общее состояние (<70% по шкале Карновского);
- повышение уровня ЛДГ >1,5 ВГН;
- уровень Hb <НГН;
- уровень скорректированного Ca^{2+} в сыворотке крови >10 мг/дл или >2,5 ммоль/л;
- интервал от момента 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.).

Для оценки прогноза при проведении таргетной терапии у ранее не леченных больных в клинической практике используется прогностическая модель IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), которая представляет собой дополненную модель MSKCC (табл. 3.).

Таблица 3. Прогностическая модель IMDC и показатели выживаемости у пациентов диссеминированным почечноклеточным раком, получавших таргетную терапию

Факторы риска:		
<ul style="list-style-type: none"> • общее состояние по шкале Карновского <80%; • концентрация Ca^{2+} в сыворотке крови >2,4 мг/дл; • уровень гемоглобина <НГН; • время от момента установления диагноза до начала лекарственной терапии <1 года; • АЧН >ВГН; • число тромбоцитов >ВГН 		
Прогноз	Медиана продолжительности жизни (мес.)	2-летняя выживаемость
Благоприятный (нет факторов риска)	43,3 мес.	75%
Умеренный (1 или 2 фактора риска)	22,5 мес.	53%
Неблагоприятный (3 и более факторов риска)	7,8 мес.	7%

3.2.2. Лечение

Выполнение паллиативной нефрэктомии до начала таргетной терапии улучшает общую выживаемость пациентов с наличием не более 3 факторов риска по шкале IMDC. Удаление солитарных и единичных метастазов может рассматриваться в качестве возможного лечебного подхода у отдельных больных ПКР с благоприятным прогнозом по критериям IMDC и индолентным течением болезни. ЛТ может быть использована с паллиативной целью при наличии болевого синдрома у больных с метастатическим поражением костей.

В настоящее время для клинического использования в РФ рекомендованы 10 препаратов: ИФН- α , сорафениб, сунитиниб, темсиролимус, бевацизумаб в комбинации с ИФН- α , эверолимус, пазопаниб, акситиниб, ленватиниб и ниволумаб (табл. 4). Терапия ИЛ-2 (алдеслейкин, пролейкин) в режиме болюсных внутривенных инфузий проводится только в специализированных центрах из-за высокой частоты осложнений. В большинстве исследований данные препараты изучались у больных светлоклеточным вариантом ПКР.

Таблица 4. Рекомендуемая лекарственная терапия диссеминированного почечноклеточного рака

Препарат	Группа	Режим лечения
ИФН- α	Цитокины	6–9 МЕ п/к 3 раза в неделю
Сунитиниб	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 ¹
Сорафениб	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-2, RAF-киназы, c-KIT	800 мг/сут. внутрь ежедневно
Темсиролимус	Ингибитор m-TOR	25 мг в/в 1 раз в нед.
Пазопаниб	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1–3, c-KIT, PDGFR	800 мг/сут. внутрь ежедневно
Акситиниб ²	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1–3	5 мг \times 2 раза в день внутрь ежедневно
Эверолимус	Ингибитор m-TOR	10 мг/сут. внутрь ежедневно
Бевацизумаб + ИФН- α	Анти-VEGFR МКА	Бевацизумаб 10 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед. + ИФН 3–6 млн. Ед. п/к 3 раза в нед.
Ниволумаб	Анти-PD-1 МКА	3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 2 нед.
Ленватиниб + эверолимус	Комбинация тирозинкиназного ингибитора FGFR, RET, VEGFR и ингибитора m-TOR	Ленватиниб 18 мг/сут. + эверолимус 5 мг/сут. внутрь ежедневно

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

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

У отдельных ранее не леченных больных из группы благоприятного прогноза с удаленной первичной опухолью, индолентным течением процесса, при отсутствии

симптомов болезни и ограниченной распространенности процесса (в основном при метастазах в легких) допустимо использование ИНФ- α в монотерапии при условии тщательного мониторинга эффективности лечения и возможности немедленного использования таргетных препаратов при прогрессировании болезни.

В качестве терапии I линии при любом прогнозе целесообразно использовать следующие таргетные препараты: **сунитиниб, пазопаниб, бевацизумаб + ИНФ- α** . В качестве возможной опции у ранее не леченных больных с выраженной сопутствующей патологией (ИБС, АГ, пожилой возраст и др.) можно использовать сорафениб. Темсиролимус назначается только больным с неблагоприятным прогнозом.

При прогрессировании заболевания после терапии ингибиторами тирозинкиназ (сунитинибом, сорафенибом, пазопанибом) рекомендовано назначение следующих препаратов:

- ниволумаб;
- акситиниб;
- ленватиниб в комбинации с эверолимусом; данная комбинация изучалась только в клиническом исследовании II фазы. Частота нежелательных явлений 3–4 ст. может достигать 30% и требует тщательного наблюдения.

При прогрессировании заболевания на фоне терапии ИНФ- α или комбинации «бевацизумаб + ИНФ- α » возможно назначение ингибиторов тирозинкиназы (**пазопаниба, сунитиниба, акситиниба, сорафениба**).

Эффективность терапии оценивается каждые 2–3 мес. от начала лечения или раньше в случае появления клинических признаков прогрессирования заболевания.

3.2.3. Несветлоклеточный почечноклеточный рак

Данные об эффективности лекарственной терапии несветлоклеточного варианта ПКР малочисленны. *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 ХТ с включением цисплатина (карбоплатина) и гемцитабина. При ПКР с преобладанием саркоматоидного компонента умеренной активностью обладают *гемцитабин* и *доксорубицин* или их комбинация.

4. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ 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 побочных явлений может варьировать в зависимости от использования того или иного препарата. До начала и на фоне 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 ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецептора к ангиотензину II, бета-блокаторы) и при необходимости продолжить гипотензивную терапию. Развитие АГ и гипотиреоза в течение первых 4–6 нед. 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. При иммунотерапии ингибиторами PD-I (ниволумаб) могут наблюдаться аутоиммунные осложнения различной степени выраженности – гипотиреоз, пневмонит, гепатит, нефрит и др.