

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА

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

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-31

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

## 1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование почечно-клеточного 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 на 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
cT4	Опухоль распространяется за пределы фасции Герота (и может прорастать в ипсилатеральный надпочечник)

**Цитирование:** Носов Д.А., Алексеев Б.Я., Волкова М.И., Гладков О.А., Попов А.М., Харкевич Г.Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).31

Клиническая стадия	Характеристика
<b>Лимфатические узлы (категория N)</b>	
cNx	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
cN0	Отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах
cN1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах
<b>Отдаленные метастазы (категория M)</b>	
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	N2	M0
	T любое	N любое	M1

Гистологическая классификация выделяет следующие варианты ПКР (Moch, H. C соавт., 2016 г.):

- 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 веретенновидноклеточный рак
- тубулокистозный почечно-клеточный рак
- почечно-клеточный рак, ассоциированный с наследственным поликистозом почек
- папиллярный светлоклеточный почечно-клеточный рак
- неклассифицируемый почечно-клеточный рак.

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

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 или МРТ-контролем зон повышенного накопления РФП. Пациентам с общемозговыми и/или очаговыми неврологическими симптомами показано МРТ головного мозга. Диагностическая эффективность ПЭТ-КТ 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 у 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 (T1–4N0–2M0)

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 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 при малых периферически расположенных опухолях почки и крайне высоком операционном риске.

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 прогностическим факторами, негативно влияющими на общую выживаемость больных, являются:

- соматический статус (< 70% по шкале Карновского);
- повышение уровня ЛДГ > 1,5 × ВГН;
- уровень гемоглобина < НГН;
- 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 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 леченых больных в клинической практике также используется прогностическая модель IMDC (D. Heng, 2010 г.), которая представляет собой дополненную модель MSKCC (табл. 3).

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

Факторы риска:		
1. Соматический статус по шкале Карновского < 80 %		
2. Концентрация Ca <sup>2+</sup> в сыворотке крови > 2,4 ммоль/л		
3. Уровень гемоглобина < НГН		
4. Время от момента установления диагноза до начала лекарственной терапии < 1 года		
5. Уровень нейтрофилов > ВГН		
6. Количество 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 циторедуктивной (паллиативной) нефрэктомии до начала таргетной терапии показано больным группы хорошего прогноза (IMDC или MSKCC), способным перенести хирургическое вмешательство, с потенциально резектабельной первичной опухолью. В группах промежуточного и неблагоприятного прогноза циторедуктивная нефрэктомия, выполненная до начала таргетной терапии, не улучшает показатели общей выживаемости и может выполняться только пациентам с наличием не более 3 факторов риска по шкале IMDC.

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. Адьювантная 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, используемые в лечении диссеминированного ПКР

Препарат	Группа	Режим лечения
Сунитиниб	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1-3, PDGFR, c-KIT, FLT-3	50 мг/сут. внутрь 1–4 нед., 2 нед. перерыв
		50 мг/сут. внутрь 1–2 нед., 1 нед. перерыв <sup>1</sup>
Сорафениб	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-2, RAF-киназы, PDGFR, c-KIT	800 мг/сут. внутрь ежедневно
Темсиrolimus	Ингибитор m-TOR	25 мг в/в 1 раз в нед.

Препарат	Группа	Режим лечения
Эверолимус	Ингибитор m-TOR	Эверолимус 10 мг/сут. внутрь ежедневно
Пазопаниб	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1-3, c-KIT, PDGFR	800 мг/сут. внутрь ежедневно
Акситиниб <sup>2</sup>	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 MKA	Бевацизумаб 10 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед. + ИНФ 3–6 млн. Ед. п/к 3 раза в нед.
Ниволумаб	Анти-PD-1 MKA	3 мг/кг или 240 мг в/в кап. каждые 2 нед. или 480 мг в/в кап. каждые 4 нед.
Ниволумаб + ипилимуаб	Комбинация анти-PD-1 и анти-CTLA MKA	Ниволумаб 3 мг/кг + ипилимуаб 1 мг/кг в/в каждые 3 нед., 4 введения; далее через 3 нед. начинается монотерапия ниволумабом 3 мг/кг или 240 мг в/в каждые 2 нед. или 480 мг каждые 4 нед.
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
Пембролизумаб + акситиниб	Комбинация анти-PD-1 MKA с тирозинкинасным ингибитором VEGFR-1-3	Пембролизумаб 200 мг в/в капельно каждые 3 нед. в комбинации с акситинибом 5 мг × 2 раза в день

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

<sup>2</sup> 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 хорошего прогноза предпочтительно проведение терапии пазопанибом или сунитинибом. В качестве альтернативного режима может рассматриваться назначение комбинации пембролизумаб плюс акситиниб, но использование данной комбинации у пациентов с благоприятным прогнозом не сопровождается статистически значимым увеличением выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Комбинация бевацизумаба с ИНФ-α также может использоваться в качестве альтернативного варианта.

В первой линии терапии сПКР групп промежуточного и неблагоприятного прогноза предпочтительно назначение ниволумаба в комбинации с ипилимуабом или пембролизумаба в комбинации с акситинибом. В качестве возможной опции с меньшим уровнем доказательности может рассматриваться назначение кабозантиниба. При использовании комбинации «пембролизумаб + акситиниб» частота нежелательных явлений (3–4 ст.) может достигать 63%. При использовании комбинации «ниволумаб + ипилимуаб» частота имму-

ноопосредованных нежелательных явлений (3–4 ст.) увеличивается до 46%. В качестве возможной альтернативы с меньшим уровнем доказательности для пациентов группы неблагоприятного прогноза может рассматриваться назначение темсиролимуса. У отдельных пациентов, имеющих противопоказания или непереносимость при использовании режимов предпочтения или альтернативного режима, допускается назначение сунитиниба или пазопаниба.

Больным сПКР, у которых развилась резистентность к антиангиогенной терапии тирозинкиназными ингибиторами или терапии к анти-VEGF антителам, предпочтительно назначение ниволумаба или кабозантиниба. В качестве альтернативы возможно проведение терапии комбинацией ленватиниба с эверолимусом или назначение акситиниба. Частота нежелательных явлений 3–4 ст. при использовании кабозантиниба или комбинации ленватиниба с эверолимусом может достигать 70% и требует тщательного мониторинга переносимости терапии.

У отдельных пациентов, имеющих противопоказания к использованию режимов предпочтения или альтернативного режима во второй линии, допускается назначение эверолимуса.

Больным сПКР с резистентностью к цитокиновой терапии предпочтительно назначение акситиниба или пазопаниба. В качестве альтернативы возможно назначение сунитиниба. У отдельных пациентов, имеющих противопоказания или непереносимость при использовании режимов предпочтения или альтернативного режима, допускается назначение сорафениба. При резистентности к комбинации «ниволумаб + ипилиумаб» возможно назначение тирозинкиназных ингибиторов. Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у больных ПКР представлен в таблице 5.

**Таблица 5.** Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у больных сПКР

Предшествующее лечение	Группа прогноза IMDC	Режимы предпочтения	Альтернативные режимы	У отдельных пациентов
Не было	Хороший	Пазопаниб Сунитиниб	Пембролизумаб + акситиниб Бевацизумаб + ИФН-α	
	Промежуточный	Ниволумаб + ипилиумаб Пембролизумаб + акситиниб	Кабозантиниб	Сунитиниб Пазопаниб
	Неблагоприятный	Ниволумаб + ипилиумаб Пембролизумаб + Акситиниб	Кабозантиниб Темсиролимус	Сунитиниб Пазопаниб
Антиангиогенная	Все	Ниволумаб Кабозантиниб <sup>1</sup>	Ленватиниб + эверолимус Акситиниб	Эверолимус
Иммунотерапия цитокинами	Все	Акситиниб Пазопаниб	Сунитиниб	Сорафениб

<sup>1</sup> Если препарат не использовался в первой линии терапии.

## 4. НЕСВЕТЛОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ПОЧКИ

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. Имеются данные об эффективности темсиролимуса, эверолимуса, сунитиниба и сорафениба при нПКР. На основании результатов систематического анализа, включившего данные небольших исследований 2 фазы (ESPN, RECORD-3 и ASPEN), сунитиниб и, в меньшей степени, эверолимус остаются предпочтительными опциями для лечения этой группы пациентов.

При раке из собирательных трубочек возможно назначение ХТ с включением цисплатина (карбоплатина) и гемцитабина. При ПКР с преобладанием саркоматоидного компонента комбинация пембролизумаба с акситинибом по результатам подгруппового анализа демонстрирует максимальную эффективность.

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, артериальная гипертензия, 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. 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 АПФ или блокаторы рецептора к ангиотензину II, бета-блокаторы) и при необходимости продолжить гипотензивную терапию. Развитие АД 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 (темсиролимус, эверолимус), являются мукозиты, пульмониты, иммуносупрессия и риск инфекции, а также метаболический синдром (гипергликемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия). До начала 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.