

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА

Цитирование: Носов Д. А., Воробьев Н. А., Гладков О. А., Матвеев В. Б., Русаков И. Г., Харкевич Г. Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 281–285.

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-281-285

Ключевые слова: почечноклеточный рак, ПКР, альфа-интерферон, m-TOR, VEGFR, таргетная терапия.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз почечноклеточного рака (ПКР) предварительно устанавливается на основании данных УЗИ или КТ-исследования органов брюшной и грудной полости, радиоизотопного исследования костей скелета и 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 (встречается наиболее часто, ~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 изд., 2010 г.).

ЛЕЧЕНИЕ

Локализованные стадии болезни (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 адъювантная лекарственная и/или лучевая терапия не проводятся, поскольку не способствуют улучшению безрецидивной и общей выживаемости больных.

Диссеминированная стадия болезни (M1)

Больные диссеминированным ПКР представляют собой разнородную в прогностическом отношении группу. Неблагоприятными прогностическими факторами (прогностическая модель Memorial Sloan Kettering Cancer Center – MSKCC), 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 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 выживаемости ~ 30 мес.);
- группа промежуточного прогноза (1-2 фактора риска, медиана выживаемости ~ 14 мес.);
- группа плохого прогноза (≥ 3 факторов риска, медиана выживаемости ~ 6 мес.).

Для оценки прогноза при проведении таргетной терапии у ранее не леченных больных в клинической практике часто используется прогностическая модель IDMC, предложенная D. Heng (2010) (табл. 1).

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

| Факторы риска: | | |
|---|---|------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • соматический статус по шкале Карновского < 80%, концентрация скорректированного Ca^{2+} в сыворотке крови > 10 мг/дл; • уровень гемоглобина < 13 г/дл; • время от диагностирования до начала лекарственной терапии < 1 года; • уровень нейтрофилов > 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% |
| 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 MSKCC.

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 рекомендованы 9 препаратов: интерферон- α , сорафениб, сунитиниб, темсиrolimus, бевацизумаб в комбинации с интерфероном, эверолимус, пазопаниб и акситиниб. Терапия ИЛ-2 (алдеслейкин) в режиме болюсных внутривенных инфузий проводится только в специализированных центрах (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 | Количество циклов |
|------------------------|---|---------------|--|---|
| Интерферон-альфа (ИНФ) | 6-9 МЕ | п/к | 3 раза в неделю | До прогрессирования или развития неприемлемой токсичности |
| Сунитиниб | 50 мг | р. о. | 4 недели, | |
| Сунитиниб* | 50 мг | р. о. | 2 недели перерыв 2 недели приема, 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: 3-9 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 при ограниченной распространенности процесса (в основном при метастазах в легких) допустимо использование ИНФ- α 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- α . В качестве возможной опции у ранее не леченных больных с выраженной сопутствующей патологией (ИБС, артериальная гипертензия, пожилой возраст и др.) можно использовать сорафениб. Темсиролимус назначается только больным с неблагоприятным прогнозом.
- При прогрессировании заболевания после терапии ингибиторами тирозинкиназ (сунитинибом, сорафенибом, пазопанибом) целесообразно назначение ингибитора m-TOR (эверолимуса) или более селективного тирозинкиназного ингибитора VEGFR – акситиниба.
- При прогрессировании заболевания после терапии ИНФ или использования комбинации бевацизумаба + ИНФ- α 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 астеня, 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

Рисунок 1. Схема лекарственного лечения больных почечноклеточным раком.

