

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА

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

DOI: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-440-446

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 почечноклеточного рака 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 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

Цитирование: Носов Д. А., 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, 2018 (том 8). С. 440-446

cT4	Опухоль распространяется за пределы фасции Герота (и может прорастать в инкапсулированный 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
Отдалённые метастазы (категория M)	
Mx	Оценить наличие отдалённых метастазов невозможно
M0	Отдалённые метастазы отсутствуют
M1	Определяются отдалённые метастазы

Группировка ПКР по стадиям представлена в табл. 2.

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

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

- 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

Целью обследования при ПКР является оценка локализации и распространённости процесса. Стандартным методом обследования с целью диагностики

и стадирования ПКР является спиральная КТ забрюшинного пространства, брюшной и грудной полостей с в/в контрастированием. При наличии симптомов, подозрительных в отношении метастатического поражения костей, выполняется скintiграфия 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 не изучена, метод не рекомендуется к применению в рутинной клинической практике в виду его не высокой чувствительности при данном заболевании.

Морфологическую верификацию первичного образования или отдалённых метастазов выполняют с целью установления гистологического варианта опухоли перед назначением системной противоопухолевой терапии, а также перед применением аблятивных методов лечения или динамического наблюдения в отношении больных с небольшими размерами первичного образования.

3. ЛЕЧЕНИЕ

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

Основным методом лечения при клинически локализованном и местно-распространённом 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 для больных ПКР cT3–4. Лимфодиссекция при клинически негативных лимфоузлах (cN0) не является обязательной. При наличии увеличенных забрюшинных лимфоузлов (cN1–2) выполняется расширенная лимфодиссекция. Аблятивные методы в стандарты лечения ПКР не входят и могут рассматриваться как альтернатива хирургическому лечению наряду с динамическим наблюдением при малых периферически расположенных опухолях почки у больных с крайне высоким операционным риском. 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 заболевания у 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;
- анемия (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.).

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 (D. Heng, 2010 г.) (табл. 3.).

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

Факторы риска:		
<ul style="list-style-type: none"> • общее состояние по шкале Карновского <80 %; • концентрация Ca²⁺ в сыворотке крови >2,4 ммоль/л; • уровень Hb <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%
Промежуточный (1–2 фактора риска)	22,5 мес.	53%
Неблагоприятный (≥3 факторов риска)	7,8 мес.	7%

3.2.2. Лечение

Выполнение циторедуктивной (паллиативной) нефрэктомии до начала таргетной терапии показано больным группы хорошего прогноза (по IMDC или MSKCC) с потенциально резектабельной первичной опухолью, которые способны перенести хирургическое вмешательство. 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-х 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 благоприятным прогнозом по критериям IMDC и индолентным течением болезни. Адьювантная терапия после радикального хирургического удаления метастазов не улучшает результаты лечения и её проведение не показано.

Лучевая терапия может быть использована с паллиативной целью при наличии болевого синдрома при метастатическом поражении костей.

В настоящее время для клинического использования рекомендованы следующие препараты: сорафениб, сунитиниб, темсиролимус, бевацизумаб в комбинации с ИФН α , пазопаниб, акситиниб, ленватиниб в комбинации с эверолимусом, ниволумаб или комбинация ниволумаба с ипилимумабом (табл. 4).

Таблица 4. Рекомендуемая лекарственная терапия диссеминированного почечноклеточного рака

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 или 50 мг/сут. внутрь 1–2 нед., 1 нед. 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.
Эверолимус	Ингибитор m-TOR	10 мг/сут. внутрь ежедневно
Пазопаниб	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1–3, c-KIT, PDGFR	800 мг/сут. внутрь ежедневно
Акситиниб ²	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1–3	5 мг × 2 раза/сут. внутрь ежедневно
Бевацизумаб + ИФН- α	Анти-VEGFR MKA	Бевацизумаб 10 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед. + ИФН α 3–6 млн. Ед. п/к 3 раза в нед.
Ниволумаб	Анти-PD-1 MKA	Ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 2 нед.
Ниволумаб + ипилимумаб ³	Комбинация анти-PD-1 и анти-CTLA MKA	Ниволумаб 3 мг/кг в/в + ипилимумаб 1 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. 4 введения, далее — монотерапия ниволумабом 3 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед.

Препарат	Группа	Режим лечения
Ленватиниб + эверолимус	Комбинация тирозинкиназного ингибитора FGFR, RET, VEGFR и ингибитора m-TOR	Ленватиниб 18 мг/сут. внутрь + эверолимус 5 мг/сут. внутрь ежедневно

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

²Начальная доза акситиниба — 5 мг × 2 раза/сут., при отсутствии токсических осложнений 3–4 ст. в течение первых двух недель приёма производится эскалация дозы препарата до 7 мг × 2 раза/сут. (в течение последующих двух недель) и далее — до 10 мг × 2 раза/сут.

³Ипилимумаб в комбинации с ниволумабом назначается только по решению врачебной комиссии.

В качестве терапии I линии при любом прогнозе целесообразно использовать следующие таргетные препараты: **сунитиниб, пазопаниб, бевацизумаб + ИНФ-α**. Для пациентов с промежуточным или неблагоприятным прогнозом возможно назначение комбинации ниволумаб + ипилимумаб (по решению врачебной комиссии). При использовании данной комбинации частота иммуноопосредованных нежелательных явлений (3–4 ст.) увеличивается до 46%. **Темсиролимус** назначается только больным с неблагоприятным прогнозом.

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

- **ниволумаб**
- **акситиниб**
- **ленватиниб + эверолимус**.

Частота нежелательных явлений 3–4 ст. при использовании комбинации «ленватиниб + эверолимус» может достигать 30% и требует тщательного мониторинга переносимости терапии.

При прогрессировании заболевания после терапии ИНФ-α или использования комбинации «бевацизумаб + ИНФ-α» возможно назначение ингибиторов тирозинкиназы (**пазопаниб, сунитиниб, акситиниб, сорафениб**).

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

На сегодняшний день очень мало данных об эффективности лекарственной терапии при несветлоклеточном варианте ПКР. Сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, эверолимус 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, СВЯЗАННЫЕ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ЛЕЧЕНИЕМ

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 могут варьировать в зависимости от варианта лечения. 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, β -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-1 (ниволумаб) могут наблюдаться аутоиммунные осложнения различной степени выраженности — гипотиреоз, гипертиреоз, плеврит, гепатит, нефрит и др.