



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при почечноклеточном раке

B. Escudier¹ & V. Kataja²

¹*Institute Gustave Roussy, France;*

²*Department of Oncology, Kuopio University Hospital, Kuopio, Finland*

Заболеваемость

- В среднем в мире ежегодно регистрируется приблизительно 209 тыс. новых случаев заболевания ПКР, что составляет 2-3% в структуре злокачественных новообразований у взрослых. Ежегодно погибает от этой патологии 102 тыс. больных.

Стадирование и диагноз

- Чаще ПКР развивается у мужчин (2:1) и диагностируется на 6 и 7-й декадах жизни (средний возраст – 60 лет).
- У больных могут наблюдаться различные локальные или общие симптомы заболевания, хотя в большинстве случаев ПКР диагностируется случайно, благодаря широкому использованию УЗИ и КТ исследования. В результате отмечается миграция стадий заболевания в сторону локальных форм, и все реже опухолевое поражение почки выявляется синхронно с отдаленными метастазами.
- Локальные симптомы обычно включают в себя гематурию, болевой синдром или пальпируемое образование в брюшной полости, каждый из которых является неблагоприятным прогностическим фактором. Системные симптомы могут проявляться в результате уже имеющегося метастатического поражения или развития таких проявлений паранеопластического синдрома как гиперкальциемия, лихорадка, эритроцитоз или астения.
- Диагноз ПКР предварительно устанавливается на основании данных УЗИ или КТ исследования, которые учитывают степень локальной инвазии, вовлечения лимфоузлов и наличие отдаленных метастазов.
- Морфологическое исследование первичной опухоли или метастаза позволяет классифицировать опухоль на следующие гистологические варианты: светлоклеточный рак (наиболее часто встречаемый), папиллярный рак (1 или 2 тип), хромофобный, рак из собирательных трубочек, медулярный и неклассифицируемые варианты. Градация по системе Fuhrman является важным фактором прогноза. 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.
- Различные прогностические модели были разработаны для стратификации больных в рандомизированных исследованиях 3 фазы и для оценки возможной эффективности лечения. Наиболее широко используемой прогностической моделью является модель, основанная на результатах лечения больных диссеминированным ПКР в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). Актуальность данной модели подтверждена другими независимыми клиническими исследованиями.
- Факторами риска, негативно влияющими на выживаемость больных, являются следующие: низкий общесоматический статус по шкале Карновского (<70%), повышение ЛДГ, низкий уровень гемоглобина, повышенный уровень

скорректированного Ca^{2+} в сыворотке крови и интервал от первичной постановки диагноза ПКР до начала терапии менее 1 года.

- Все пациенты диссеминированным ПКР подразделяются в 3 группы:
 - благоприятного прогноза (нет факторов риска, медиана выживаемости 30 мес.),
 - промежуточного (один или 2 фактора риска, медиана выживаемости 14 мес.),
 - плохого прогноза (3 и более факторов риска, медиана выживаемости 6 мес.).
- Поскольку модель риска MSKCC была разработана у пациентов, получающих лечение цитокинами, новые попытки для выявления прогностических факторов в эпоху таргетной терапии продолжаются, но по-прежнему требуют внешней валидации.
- Для стадирования ПКР используется система TNM 2002 года (таблица №1).

Таблица №1. Стадирование больных ПКР

T	Первичная опухоль
Tx	Невозможно оценить первичную опухоль
T0	Нет данных за первичную опухоль
T1	Опухоль ≤ 7.0 см в наибольшем измерении, ограничена почкой
T1a	Опухоль ≤ 4.0 см
T1b	Опухоль > 4.0 см и ≤ 7.0 см
T2	Опухоль > 7.0 см в наибольшем измерении, ограничена почкой
T2a	Опухоль > 7.0 см и ≤ 10.0 см
T2b	Опухоль > 10.0 см
T3	Опухоль прорастает крупные вены, надпочечник или за пределы капсулы почки, но не выходит за пределы фасции Герота.
T3a	Инвазия в надпочечник, паранефральную клетчатку, но в пределах фасции Герота
T3b	Распространение опухоли в почечную вену или нижнюю полую вену ниже уровня диафрагмы
T3c	Распространение опухоли в нижнюю полую вену выше уровня диафрагмы или инвазия стенки НПВ
T4	Распространение опухоли за пределы фасции Герота
N	Регионарные лимфоузлы
Nx	Регионарные лимфоузлы не могут быть оценены
N0	Отсутствие метастазов в регионарных лимфоузлах
N1	Метастазы в одном регионарном лимфоузле
N2	Метастазы в 2 и более регионарных лимфоузлах
M	Отдаленные метастазы
M0	Отсутствие отдаленных метастазов
M1	Наличие отдаленных метастазов

Лечение

Локализованные стадии болезни

- Хирургическое лечение в объеме нефрэктомии или резекции почки (в зависимости от размера первичной опухоли) является стандартным подходом при локализованных формах ПКР [I, A]. Лапароскопическая радикальная нефрэк-

томия в настоящее время является стандартной процедурой при больших опухолях, частичная нефрэктомия открытым доступом является стандартом при опухолях небольших размеров (4 см) [II, V]. Возможность использования минимально инвазивной техники (абляция, криодеструкция) в настоящее время активно изучается.

- Адьювантная и неоадьювантная терапии также изучаются в клинических исследованиях. Ни одно лечение в настоящее время не является достаточно активным.

Диссеминированные стадии болезни

- *Хирургическое лечение* в объеме паллиативной (циторедуктивной) нефрэктомии является преимущественным для многих больных вмешательством и рассматривается как стандартный подход у пациентов, получающих цитокинотерапию [I, A]. Однако, роль циторедуктивной нефрэктомии нуждается в переоценке в нынешнюю эру таргетной терапии. Удаление метастазов может рассматриваться в качестве возможного лечебного подхода у больных с солитарными метастазами ПКР [III, A].
- *Лучевая терапия* может быть использована с паллиативной целью у больных с симптомными метастазами в кости.
- *Системная терапия* (таблица №2). В настоящее время одобрены следующие препараты для применения в клинической практике: интерлейкин-2, интерферон- α , сорафениб, сунитиниб, темзиролимус и бевацизумаб в комбинации с интерфероном; эверолимус и пазопаниб (одобрены только в США и ожидают одобрения в Европе). Только интерфероны в 90-е годы и позднее темзиролимус (у пациентов с плохим прогнозом) показали статистически значимое повышение общей выживаемости. В большинстве исследований данные препараты изучались у больных светлоклеточным вариантом ПКР.

Светлоклеточный рак почки

- В качестве первой линии терапии светлоклеточного рака почки применяются сунитиниб или комбинация интерферона с бевацизумабом у больных с благоприятным и промежуточным прогнозом, в то время как темзиролимус должен использоваться у больных с неблагоприятным прогнозом в соответствии с классификацией MSKCC [I, A]. Их ряды должен пополнить пазопаниб, если он будет одобрен в Европе, поскольку был рекомендован 18 февраля 2010 года Комитетом по применению медицинских продуктов у человека (FDA). Значение ИЛ-2 в высоких дозах остается неясным, но он все еще может быть использован у пациентов с хорошим прогнозом.
- В качестве второй линии терапии при прогрессировании болезни после терапии цитокинами должен использоваться сорафениб [I, A] или пазопаниб (если одобрен). Сунитиниб остается в качестве возможной опции для этих больных, учитывая результаты клинических исследований 2 фазы.
- Эверолимус, как было одобрено в 2009 году, является стандартом лечения у больных при прогрессировании болезни на фоне тирозинкиназных ингибиторов [I, A].

Несветлоклеточный рак почки

- На сегодняшний день очень мало данных об эффективности терапии при несветлоклеточном варианте рака почки. Сунитиниб и сорафениб рассматриваются в качестве возможного лекарственного подхода с ограниченной эффективностью, но темзиролимус может быть альтернативой, основанной на анализе III стадии клинических исследований [III, V]. При этом темзиролимус может являться альтернативой по результатам подгруппового анализа данных клинического исследования 3 фазы.

- В настоящее время продолжают проводиться проспективные исследования, изучающие эффективность новых препаратов, распознающих мишени, таких как ингибиторы c-met, с целью определения их эффективности при несветлоклеточном варианте рака почки.

Наблюдение

- Пока не существует доказательств, что какие-либо варианты динамического наблюдения при ранних стадиях ПКР оказывают влияние на выживаемость больных. Не существует также стандартных рекомендаций по наблюдению за больными с распространенными стадиями ПКР.
- Радиологическое и другие исследования должны проводиться с учетом клинической ситуации и наличия у больного тех или иных симптомов.

Таблица №2. Алгоритм лечения больных диссеминированным раком почки

Гистологический вариант и линия терапии	Прогноз (группы риска)	Стандарт	Возможная опция
Светлоклеточный рак, 1-я линия	Хороший/промежуточный	сунитиниб; Интерферон + бевацизумаб (пазопаниб)	Цитокины, (включая ИЛ-2 в высоких дозах), сорафениб
	Плохой	темзиролимус	сунитиниб
Светлоклеточный рак, 2-я линия	После цитокинов	сорафениб (пазопаниб)	сунитиниб
	После ингибиторовТКИ*	эверолимус	-
Несветлоклеточный вариант	Нет данных		Темзиролимус, сунитиниб сорафениб

*ТКИ — ингибиторы рецепторной тирозинкиназы VEGFR

ЛИТЕРАТУРА

1. Gupta K, Miller JD, Li JZ et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 193–205.
2. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 655–663.
3. Heng DY, Xie W, Regan MM et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5794–5799.
4. Polcari AJ, Gorbonos A, Milner JE, Flanigan RC. The role of cytoreductive nephrectomy in the era of molecular targeted therapies. *Int J Urol* 2009; 16: 227–233.
5. Motzer R, Hutson TE, Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115.
6. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103–2111.
7. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271–2281.
8. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004. 22(3): p. 454–63.
9. Sternberg C, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1061–1068.
10. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 688–696.
11. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–134.

12. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516–2524.
13. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Everolimus for advanced renal cell carcinoma. *Lancet* 2008; 372: 449–456.
14. Choueri T, Plantade A, Elson P et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 127–131.
15. Snyder S, Pendergraph B. Detection and evaluation of chronic kidney disease. *Am Fam Physician* 2005; 72: 1723–1732.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: сентябрь 2008 г.

Обновленная версия: март 2010 г.

Перевод с английского: Д. А. Чекини