

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 прорасти 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

Клиниче- ская стадия	Характеристика
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
Отдаленные метастазы (категория M)	
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, Н. С 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 $> 1,5 \times \text{ВГН}$;
- уровень гемоглобина $< \text{НГН}$;
- уровень скорректированного Ca^{2+} в сыворотке крови $> 10 \text{ мг/дл}$ или $> 2,5 \text{ ммоль/л}$;
- 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^{2+} 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 ¹
Сорафениб	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-2, RAF-киназы, PDGFR, c-KIT	800 мг/сут. внутрь ежедневно
Темсиролимуc	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 ²	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

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

² 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 ИФН-α также может использоваться в качестве альтернативного варианта.

В первой линии терапии сПКР групп промежуточного и неблагоприятного прогноза предпочтительно назначение ниволумаба в комбинации с ипилимумабом 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 темсиrolимуса. 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 Темсиrolимус	Сунитиниб Пазопаниб
Антиангиогенная	Все	Ниволумаб Кабозантиниб ¹	Ленватиниб + эверолимус Акситиниб	Эверолимус
Иммунотерапия цитокинами	Все	Акситиниб Пазопаниб	Сунитиниб	Сорафениб

¹ 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 АГ 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 гипопизит, тиреоидит, поражение надпочечников), нефропатии, гепатиты, нейропатии.