

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

ДИАГНОСТИКА

Диагноз 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 на следующие гистологические варианты: светлоклеточный рак (наиболее часто встречаемый вариант, ~80% всех случаев), папиллярный рак (I-й или 2-й тип, ~15% всех случаев), хромофобный (~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 ($T_{1-4}N_{0-2}M_0$)

Основным методом лечения при локальных стадиях ПКР (I-III стадия) является хирургический. *Радикальная нефрэктомия* по-прежнему является единственной хирургической опцией 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 адьювантная лекарственная и/или лучевая терапия не проводится, поскольку не способствуют улучшению безрецидивной и общей выживаемости больных.

ДИССЕМИНИРОВАННЫЕ СТАДИИ 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 < нижней границы нормы;
- 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 выживаемости ~ 30 мес.);
- группа промежуточного прогноза (1-2 фактора риска, медиана выживаемости ~ 14 мес.);
- группа плохого прогноза (≥3 факторов риска, медиана выживаемости ~ 6 мес.).

Хирургическое лечение в объеме паллиативной (циторедуктивной) нефрэктомии является стандартным подходом у пациентов с относительно удовлетворительным соматическим статусом (статус Карновского >70%; ECOG=0–1) при отсутствии противопоказаний к хирургическому вмешательству. Удаление солитарных 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 – см. табл. 1.

В настоящее время для клинического использования рекомендованы 9 препаратов: интерферон-α, сорафениб, сунитиниб, темзиролимус, бевацизумаб в комбинации с интерфероном; эверолимус, пазопаниб и акситиниб. Терапия ИЛ-2 (алдеслейкин, Пролейкин) в режиме болюсных внутривенных инфузий проводится только в специализированных центрах.

В большинстве исследований данные препараты изучались у больных светлоклеточным вариантом ПКР.

Таблица 1. Препараты, используемые в лечении диссеминированного ПКР.

Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Количество циклов
интерферон-альфа (ИНФ)	6-9 МЕ (с эскалацией дозы)	в/м	п/к 3 раза в неделю	До прогрессирования или развития токсичности
сунитиниб	50 мг	р.о	1-4 недели, 2 недели перерыв	
сунитиниб	50 мг	р.о	1-2 недели, 1 неделя перерыв	
сорафениб	800 мг	р.о	ежедневно	
темсиролимус	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: 6-9 млн. ЕД	в/в п/к	1 раз каждые 2 недели 3 раза в неделю	

* Начальная доза акситиниба – 5 мг x 2 раза в день, при отсутствии токсических осложнений 3-4 степени в течение первых двух недель приема проводится 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.

МИНИМАЛЬНЫЙ ОБЪЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

В качестве I линии терапии:

- у больных благоприятного прогноза с удаленной первичной опухолью при отсутствии симптомов болезни и ограниченной распространенности процесса (в основном при метастазах в лёгких) допустимо использование ИНФ-α в монотерапии при условии тщательного мониторинга эффективности лечения и возможности использования таргетных препаратов при прогрессировании болезни;
- вне зависимости от прогноза при наличии симптомов заболевания, а также у пациентов с неудаленной первичной опухолью в качестве I линии терапии рекомендуется использовать таргетные препараты: сунитиниб, пазопаниб или комбинация бевацизумаб + интерферон. В качестве возможной опции у ранее не леченных больных с выраженной сопутствующей патологией (ИБС, артериальная гипертензия, пожилой возраст и др.) можно использовать сорафениб. Темсиролимус используется только у больных с неблагоприятным прогнозом.

В качестве II линии терапии:

- у больных с прогрессированием болезни после терапии ИНФ рекомендовано проведение таргетной терапии следующими препаратами: пазопаниб, сорафениб, сунитиниб, акситиниб.

ОПТИМАЛЬНЫЙ ОБЪЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

- в качестве терапии первой линии при любом прогнозе могут использоваться следующие таргетные препараты: сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, бевацизумаб+ИНФ- α ; при неблагоприятном прогнозе – темзиролимус.
- при прогрессировании заболевания после терапии ингибиторами тирозинкиназ (сунитинибом, сорафенибом, пазопанибом) возможно назначение ингибитора m-TOR (эверолимуса) или более селективного тирозинкиназного ингибитора VEGFR – акситиниба; при прогрессировании заболевания после использования комбинации бевацизумаба+ИНФ- α возможно назначение ингибиторов тирозинкиназ (ингибиторы VEGFR).

На сегодняшний день очень мало данных об эффективности лекарственной терапии при несветлоклеточном варианте рака почки. Сунитиниб, сорафениб, пазопаниб или темзиролимус 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 доксорубин.

Наиболее частыми побочными эффектами, характерными для ингибиторов VEGFR, являются астения, 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 безпрогрессивной 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.

