

Мобильное приложение – калькулятор «Рак почки» бесплатно в Google Play и Apple Store

БЮРО ПО ИЗУЧЕНИЮ РАКА ПОЧКИ
И.В. Тимофеев

РАК ПОЧКИ 2018

ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО

В основе руководства лежат результаты клинических исследований и международных рекомендаций

WWW.RAKPOCHKI.NET



РАК ПОЧКИ 2018: ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Программа обследования	5
Первичное лечение	7
Стадирование	9
Мероприятия после хирургического лечения при I-III стадиях	11
Хирургическое лечение метастатического рака почки	13
Лекарственное лечение метастатического рака почки	15
Алгоритм лечения почечно-клеточного рака 2018	24

ВВЕДЕНИЕ

В 2016 году в Российской Федерации (РФ) на учет было взято 23.908 больных с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования почки (С64,С65). Средний возраст заболевших был 62,3 года. По темпам прироста заболеваемости рак почки устойчиво занимает первое место. Так, за 10 лет (2006-2016) прирост заболеваемости составил 43,43%. Увеличение заболеваемости на 27,77% регистрируется и по стандартизованному показателю на 100.000 населения: 10,09 - в 2016 году по сравнению с 7,75 - в 2006 году. Наивысшая заболеваемость была отмечена в Сибирском Федеральном округе (12,66), наименьшая - в Северо-Кавказском Федеральном округе (6,74). Доля рака почки в структуре всех злокачественных новообразований составила 4,8% у мужчин и 3,3% у женщин. Абсолютное число умерших от рака почки (С64) в 2016 году было 8.817 человека. В настоящее время отмечается положительная динамика по стандартизованному показателю смертности. За 10 лет показатели смертности уменьшились на 11,88% с 3,62 в 2006 году до 3,34 в 2016 году на 100.000 населения.

Основные факторы риска развития ПКР:

- Курение
- Ожирение
- Артериальная гипертензия
- Болезнь фон Гиппеля—Линдау (VHL) и другие наследственные формы рака почки

Рак почки – это гетерогенная группа опухолей, отличающаяся по гистологическому строению, генетическому профилю, а также клиническому течению.

В 2016 году ВОЗ пересмотрела классификацию опухолей мочеполовой системы, включая рак почки. Классификация опухолей почки представлена в Таблице 1.

Наиболее частые гистологические типы ПКР:

- Светлоклеточный
- Папиллярный
- Хромофобный
- Рак из собирательных трубочек

Наиболее важные факторы, определяющие прогноз и длительность 5-летней выживаемости:

- степень дифференцировки по Фурману
- местное распространение опухоли
- поражение регионарных лимфатических узлов
- наличие отдаленных метастазов на момент обращения к врачу

Согласно данным базы SEER (США) 5-летняя общая относительная выживаемость больных ПКР в 2009-2014 гг. составила 76%.

В российском многоцентровом регистровом исследовании RENSUR5 5-летняя общая выживаемость больных метастатическим ПКР в 2010-2015 годах составила 8,2%, а медиана - 12 месяцев.

Таблица 1. Классификация ВОЗ опухолей почки 2016

Раздел: Почечно-клеточные опухоли
Светлоклеточный ПКР
Многоочаговое кистозное новообразование почки с низким злокачественным потенциалом
Папиллярный ПКР
Наследственный лейомиоматоз, ассоциированный с ПКР
Хромофобный ПКР
Рак из собирательных трубочек
Медуллярный ПКР
ПКР с транслокацией в семействе MiT
ПКР, ассоциированный с недостаточностью сукцинатдегидрогеназы В
Муцинозный тубулярный и веретенноклеточный рак
Тубулярнокистозный ПКР
Приобретенная кистозная болезнь, ассоциированная с ПКР
Светлоклеточный папиллярный ПКР
Неклассифицируемый ПКР
Папиллярная аденома
Онкоцитомы

ПРОГРАММА ОБСЛЕДОВАНИЯ

Общие жалобы, которые позволяют заподозрить **объемное образование в почке**:

- гематурия
- пальпируемая опухоль
- боль в боку

Реже жалобы больных при обращении к врачу обусловлены **отдаленными метастазами**. Свидетельством распространения болезни могут быть боль в костях, увеличение лимфатических узлов, симптомы поражения легочной паренхимы и лимфатических узлов средостения. К паранеопластическим синдромам, связанным с ПКР, относятся лихорадка, потеря массы тела, артериальная гипертензия, анемия, полицитемия, гиперкоагуляция, тромбоцитоз, нейромиопатия, амилоидоз и васкулит.

Алгоритм обследования

Общий осмотр	Необходимо провести тщательный осмотр пациента с пальпацией почки и периферических лимфатических узлов, уделить особое внимание состоянию кожных покровов и наличию возможных подкожных узелков, а также изменений по типу васкулита. В некоторых случаях при осмотре определяются варикоцеле и отеки нижних конечностей.
Лабораторные исследования	Общий анализ крови. Биохимический анализ крови (в том числе определение уровней креатинина и кальция сыворотки, биохимических показателей функции печени, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки). Коагулограмма. Общий анализ мочи.
КТ брюшной полости и малого таза	Компьютерная томография (КТ) брюшной полости и малого таза является «золотым» стандартом обследования пациента с образованием в почке. В большинстве случаев КТ проводится с контрастированием.
Исследование органов грудной клетки	Исследование органов грудной клетки (рентгенография или КТ) относится к обязательным методам первичного обследования пациента.
МРТ	Магнитно-резонансную томографию (МРТ) брюшной полости проводят при подозрении на опухолевый тромб в нижней полой вене. МРТ заменяет КТ для оценки объемного образования в почке в случаях, когда: 1) введение рентгеноконтрастных средств невозможно из-за аллергии или почечной недостаточности; 2) нет технической возможности проведения КТ.
УЗИ органов брюшной полости и малого таза	Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза не является методом первичной диагностики ПКР.
ПЭТ/КТ	Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) в сочетании или без КТ не является методом диагностики ПКР.

Биопсия объемного образования в почке имеет ограниченное значение в обследовании больных ПКР, но может применяться в следующих клинических ситуациях:

- перед осуществлением малоинвазивных вмешательств, например, аблации
- у пациентов с первичной опухолью, которым не было ранее проведено гистологическое исследование и планируются системная терапия или активное наблюдение без лечения
- у молодых или пожилых пациентов с маленькой опухолью
- в случаях, когда КТ / МРТ не доступны или результат этих обследований сложно трактовать

При центральных объемных образованиях почки можно думать об уротелиальном раке (раке почечной лоханки). В этих случаях показано **цитологическое исследование мочи** или **уретеропиелоскопия**.

Сканирование костей не является обязательным методом первичного обследования пациентов. Его проводят при повышении активности щелочной фосфатазы сыворотки крови или при жалобах на боли в костях.

КТ или МРТ головного мозга используются при подозрении на метастатическое поражение головного мозга на основании анамнеза или данных общего осмотра.

У пациентов с симптомами почечной недостаточности требуется оценить **общую функцию почек**, а также провести **радиоизотопную ренографию** с целью выбора тактики дальнейшего лечения.

Пациентам с семейным анамнезом рака почки и/или пациентам с множественными опухолями почки, ангиомами/гемангиобластомами/кистами в ЦНС, сетчатке и других органах рекомендуется проведение **молекулярно-генетического анализа на выявление мутации гена VHL** с целью исключения болезни фон Гиппеля-Линдау.

Пациентам с экстраренальным лейомиоматозом, сочетающимся с почечно-клеточным раком, **требуется проведение молекулярно-генетического анализа на выявление мутации фумарат гидратазы** для исключения наследственного лейомиоматоза, ассоциированного с ПКР.

ПЕРВИЧНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство остается единственным эффективным подходом в лечении локализованного и местно-распространенного рака почки и включает органосохраняющие операции (резекция почки) и радикальную нефрэктомия.

Резекция почки (частичная нефрэктомия) рекомендована пациентам при:

- T1a и T1b стадиях ПКР (т.е. при опухолях до 7 см в наибольшем измерении). Проведение органосохраняющего лечения наиболее целесообразно при опухолях верхнего или нижнего полюса почки, а также при периферических опухолях почки
- раке единственной почки или в случаях, когда функция второй почки резко снижена
- двустороннем синхронном ПКР
- наследственных формах ПКР, таких как болезнь VHL (хирургическое лечение проводится только в случаях, если диаметр опухоли более 3 см)

Радикальная нефрэктомия рекомендована пациентам, которые не являются кандидатами для органосохраняющего лечения (например, пациенты с местнораспространенным ПКР, опухолевым тромбом, некоторые пациенты с T1b стадией, которым технически невозможно выполнить резекцию почки и т.д.).

Радикальная нефрэктомия подразумевает удаление почки с почечной фасцией и окологочечной клетчаткой, а также региональных лимфатических узлов и ипсилатерального надпочечника. Удаление ипсилатерального надпочечника показано лишь при крупных опухолях верхнего полюса почки, а также при патологии надпочечника, выявленной при КТ.

Лимфодиссекция при отсутствии данных за поражение лимфатических узлов (при КТ, при пальпации интраоперационно) является лишь диагностической процедурой, позволяющей правильно оценить стадию болезни. Выполнять лимфодиссекцию с лечебной целью нецелесообразно, т.к. это не влияет на выживаемость. У пациентов с поражением региональных лимфатических узлов лимфодиссекция является обязательной.

Малоинвазивные вмешательства

Малоинвазивные вмешательства (радиочастотная абляция, криохирургия, микроволновая абляция, высокоинтенсивный фокусированный ультра-звук (HIFU)) являются альтернативой хирургическому лечению у пациентов с T1a стадией, которым не может быть проведено хирургическое лечение. Потенциальные преимущества этих методов включают невысокий уровень послеоперационной боли, сокращение времени пребывания в стационаре, возможность лечения пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями и ослабленных больных, лечение пациентов с множественными опухолями, в т.ч. пациентов с болезнью VHL.

Требуются дополнительные исследования для оценки эффективности и частоты осложнений малоинвазивных вмешательств при перечисленных и других показаниях.

Активное наблюдение

Несмотря на то, что международные экспертные советы рекомендуют активное наблюдение некоторым пациентам с небольшими опухолями почки, в силу отсутствия результатов крупных проспективных исследований, Бюро по изучению рака почки рекомендует рассматривать данную опцию только у пациентов с болезнью VHL (активное наблюдение рекомендуется пациентам с опухолями почки менее 3 см) и у пациентов с высоким операционным риском. В остальных случаях требуется проведение хирургического лечения.

СТАДИРОВАНИЕ

В настоящее время для стадирования ПКР используется 7-е издание UICC TNM классификации злокачественных новообразований (2009).

T	Первичная опухоль
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Опухоль ≤ 7 см в наибольшем измерении, ограничена почкой
T1a	Опухоль $\leq 4,0$ см
T1b	Опухоль $>4,0$ см, но $\leq 7,0$ см
T2	Опухоль $>7,0$ см в наибольшем измерении, ограничена почкой
T2a	Опухоль >7 см, но ≤ 10 см
T2b	Опухоль >10 см
T3	Опухоль распространяется в крупные вены или в околопочечные ткани, но не в ипсилатеральный надпочечник и не выходит за пределы фасции Герота
T3a	Опухоль массивно врастает в почечную вену или ее сегментарные ветви, стенки которых содержат мышечные клетки, или опухоль распространяется на околопочечную жировую клетчатку и/или жировую клетчатку в области почечного синуса, но в пределах фасции Герота
T3b	Опухоль массивно врастает в нижнюю полую вену ниже диафрагмы
T3c	Опухоль массивно врастает в нижнюю полую вену выше диафрагмы или прорастает стенку нижней полой вены
T4	Опухоль распространяется за пределы фасции Герота (в том числе врастает в ипсилатеральный надпочечник)

N	Региональные лимфатические узлы
NX	Региональные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Метастазы в региональные лимфатические узлы отсутствуют
N1	Метастаз в 1 региональный лимфатический узел
N2	Метастазы более чем в 1 региональный лимфатический узел
M	Отдаленные метастазы
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	Есть отдаленные метастазы

Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1 или T2	N1	M0
	T3	N0 или N1	M0
IV	T4	Любое N	M0
	Любое T	N2	M0
	Любое T	Любое N	M1

МЕРОПРИЯТИЯ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ I-III СТАДИЯХ

Прогрессирование после хирургического лечения отмечается у ~30% больных ПКР. Рак почки метастазирует в легкие, лимфатические узлы, кости, головной мозг, печень и надпочечники. Медиана времени до прогрессирования после хирургического лечения составляет 2 года, в течение которых отмечается большинство случаев рецидивирования болезни. Чем больше интервал между выявлением первичного ПКР и появлением метастазов, тем больше ожидаемая продолжительность жизни.

Адьювантная терапия

В 2016 году были представлены первые результаты рандомизированного исследования 3 фазы S-TRAC, в котором 615 больных местно-распространенным раком почки (T3, T4, T любое N1-2), имеющих высокий риск рецидива заболевания после выполненной нефрэктомии, получали сунитиниб или плацебо. Медиана безрецидивной выживаемости (БВ) - главного критерия в исследовании - составила 6,8 лет (95% ДИ 5,8 – не достигнут) в группе сунитиниба и 5,6 лет (95% ДИ 3,8-6,6) в группе плацебо (HR=0,76; 95% ДИ 0,59-0,98; p=0,03). На момент среза данных показатель общей выживаемости (ОВ) не был опубликован. Учитывая достоверные отличия по безрецидивной выживаемости, был сделан вывод об эффективности адьювантной терапии сунитинибом в группе больных высокого риска. В настоящее время новое показание проходит одобрение регулирующих органов.

В исследованиях PROTECT и ASSURE было показано, что пазопаниб и сорафениб не снижают риск прогрессирования болезни после операции. Назначение этих препаратов в адьювантном режиме считается нецелесообразным.

Системная терапия на основе цитокинов не снижает вероятность прогрессирования. В рандомизированных исследованиях, сравнивающих эффективность адьювантного лечения интерфероном α (ИФН) или интерлейкином-2 (ИЛ-2) в высоких дозах с наблюдением у больных местно-распространенным ПКР после радикального хирургического вмешательства, не отмечено, ни увеличения времени до прогрессирования, ни общей продолжительности жизни при проведении адьювантного лечения.

Применение противоопухолевой вакцины витеспен (Онкофаг) может увеличивать период (БВ) и (ОВ) у пациентов с промежуточным риском. Однако в общей группе пациентов (как с промежуточным, так и высоким риском) достоверных преимуществ в ОВ при изучении вакцины в исследовании выявлено не было (P=0,896). Следовательно, вакцина не может использоваться в рутинной практике, требуется отдельное исследование для группы пациентов с промежуточным риском.

Лучевая терапия после нефрэктомии не имеет преимуществ, даже у больных с метастазами в лимфатические узлы или после нерадикальной операции.

Включение пациентов с высоким риском прогрессирования болезни после хирургического лечения в клинические исследования является предпочтительным. В настоящее время проводится ряд исследований, изучающих эффективность таргетной терапии и терапии на основе ингибиторов контрольных точек в адьювантном режиме. Информация об этих исследованиях представлена на сайте www.clinicaltrials.gov.

Контрольное обследование после хирургического лечения

После радикального лечения по поводу локализованного ПКР	КТ органов брюшной полости и рентгенография или КТ органов грудной клетки каждые 6 месяцев в течение первых двух лет и затем ежегодно до 5 лет.
После малоинвазивных вмешательств по поводу локализованного ПКР	КТ органов брюшной полости через 3 и 6 месяцев после вмешательства. В отсутствие рецидива - КТ органов брюшной полости и рентгенография или КТ органов грудной клетки каждые 6 месяцев в течение первых двух лет и затем ежегодно до 5 лет.
После радикального лечения по поводу местнораспространенного ПКР	КТ органов брюшной полости и КТ грудной клетки каждые 3-6 месяцев в течение первых трех лет и затем ежегодно до 5 лет.

При каждом визите пациента уточняют жалобы, проводят общий осмотр и лабораторные исследования.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПКР

Отбор больных раком почки IV стадии, которым может быть предложено циторедуктивное хирургическое лечение, является принципиально важным. Показано, что эффективность лекарственного лечения повышается после нефрэктомии, особенно у пациентов с удовлетворительным общим состоянием, благоприятным прогнозом и метастатическим процессом, ограниченным только легкими.

Паллиативная нефрэктомия

Больным ПКР с резектабельной первичной опухолью и множественными метастазами рекомендуется выполнить паллиативную нефрэктомию до начала системной терапии.

Рандомизированные исследования показали преимущества паллиативной нефрэктомии и последующей терапии ИФН. В исследованиях, проведенных Юго-западной онкологической группой (SWOG 8949) и Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC), пациенты с диссеминированным ПКР были распределены в группы «нефрэктомия + ИФН» или «только ИФН». По данным обобщенного анализа этих исследований медиана выживаемости была достоверно выше в группе хирургического лечения с последующим назначением ИФН (13,6 месяцев против 7,8 месяцев в группе ИФН).

Целесообразность паллиативной нефрэктомии еще не до конца ясна при назначении таргетных препаратов. Однако в проведенных исследованиях эффективности новых таргетных препаратов в большинстве случаев пациентам выполнялась нефрэктомия до назначения препарата.

Ограничениями к выполнению паллиативной нефрэктомии являются неблагоприятный статус по шкале ECOG (>2) и наличие метастазов в головной мозг. Пациентам с плохим прогнозом выполнение паллиативной нефрэктомии также не рекомендуется.

Больные с макрогематурией или другими симптомами, связанными с первичной опухолью, являются кандидатами для паллиативной нефрэктомии. Паллиативное лечение должно дополнять основное, особенно у пациентов с неудовлетворительным общим состоянием или выраженным болевым синдромом.

Паллиативная абляция

В 5% случаев дистантные метастазы появляются у пациентов с небольшой опухолью в почке. Крупных рандомизированных исследований, изучающих роль радиочастотной или крио- абляции в этой группе, не проводилось. Однако результаты небольших проспективных исследований и анализов свидетельствуют о возможности реализации малоинвазивных вмешательств, что позволяет сократить время до начала системной терапии. У некоторых больных с маленькой первичной опухолью (до 4 см) и множественными метастазами может быть выполнена абляция первичной опухоли до начала лекарственного лечения.

Резекция метастазов

Возможность полного удаления метастазов связана с положительным влиянием на прогноз. Удаление метастазов считается обоснованным у пациентов с резектабельной болезнью и хорошим общим статусом. Также попытка удаления метастазов может быть предпринята у пациентов, ответивших на системную терапию, с длительным периодом без прогрессирования, и имеющих остаточные проявления болезни. Резекция метастазов в головной мозг достоверно влияет на продолжительность жизни по сравнению с терапией кортикостероидами.

У некоторых пациентов с олигометастатической болезнью, которым невозможно по разным причинам выполнить резекцию метастазов, может быть рассмотрен вопрос о проведении абляции метастазов.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПКР

Лекарственное лечение проводится пациентам с метастатическим ПКР.

Для того, чтобы выбрать препарат, необходимо оценить следующие факторы:

1. гистологический вариант ПКР
2. историю лекарственного лечения пациента
3. группу прогноза, к которой относится пациент
4. общее состояние и наличие сопутствующих заболеваний

Знание этих факторов является принципиальным для определения тактики лечения больного.

Гистологический вариант

Условно ПКР разделяют на 2 группы:

- светлоклеточный ПКР
- несветлоклеточный ПКР (все остальные гистологические типы)

Под «светлоклеточным типом» в настоящем руководстве подразумевается ПКР, состоящий из >50% светлых клеток. Данное определение использовалось в рандомизированных исследованиях эффективности препаратов.

История лекарственного лечения пациента

Выбор терапии зависит от предшествующего лекарственного лечения. Терапия ПКР состоит из нескольких линий. В настоящее время получены убедительные доказательства эффективности терапии ПКР в первой, второй и третьей линиях.

Планирование нескольких линий терапии с момента первого визита пациента представляется важным. В последние годы получены результаты мета-анализов (IMDC) и проспективного исследования (RECORD-3), доказывающие, что при проведении нескольких линий таргетной терапии медиана ОВ может достигать 32-39,2 мес.

Результаты Восточноевропейского исследования расширенного доступа с включением пациентов из России продемонстрировали медиану ОВ 60,8 мес. при назначении сунитиниба в первой линии и затем последующих линий лекарственного лечения.

Прогноз пациента

В процессе изучения эффективности лекарственных препаратов появлялись различные модели стратификации риска и разделения пациентов на прогностические группы.

При изучении эффективности иммунотерапии была создана модель MSKCC. При изучении темсиролимуса в рандомизированном исследовании ARCC появилась адаптированная модель, предложенная Hudes с соавт. Наконец, при изучении ингибиторов VEGFR второго поколения (акситиниб, тивозаниб) появилась модель IMDC, предложенная Heng с соавт.

В практическом здравоохранении представляется целесообразной оценка прогноза у пациентов, не получавших ранее терапию, то есть оценка проводится для выбора препарата первой линии. Оценка прогноза позволяет определить пациента в группу:

- благоприятного / промежуточного прогноза
- плохого прогноза

При определении пациента в группу плохого прогноза единственной опцией лекарственного лечения с максимальным уровнем доказательности является темсиролимус. Следовательно, прогноз пациента, не получавшего ранее терапию, необходимо оценивать по критериям исследования ARCC (Hudes с соавт.).

Факторы риска, негативно влияющие на продолжительность жизни, в модели ARCC включают:

1. уровень ЛДГ сыворотки крови превышает верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза
2. скорректированный уровень кальция сыворотки более 10 мг/дл или 2,5 ммоль/л
3. уровень гемоглобина ниже нормы
4. время с момента постановки диагноза до появления показаний к системному лечению менее 1 года
5. индекс по шкале Карновского ≤ 70
6. метастатическое поражение ≥ 2 органов

Пациенты с 0-2 факторами риска относятся к группе благоприятного / промежуточного прогноза.

Пациенты с 3 и более факторами риска относятся к группе плохого прогноза.

Общее состояние и наличие сопутствующих заболеваний

Оценка общего состояния и наличия сопутствующих заболеваний проводится для определения соотношения потенциальной пользы терапии и риска развития осложнений. Тем не менее, в настоящее время нет данных крупных исследований, демонстрирующих значимость определенного фактора для выбора терапии (например, при каких показателях АД, уровня креатинина, статусе ECOG можно или нельзя назначать препарат). При выборе терапии руководствоваться нужно только инструкциями к препаратам, в которых обозначены возможные риски.

Ниже представлены лекарственные препараты, рекомендуемые для лечения метастатического ПКР.

Первая линия терапии метастатического светлоклеточного ПКР

Благоприятный/промежуточный прогноз

Сунитиниб	<p>Сунитиниб блокирует активность рецепторов с тирозинкиназной активностью, тем самым, ингибируя ангиогенез и клеточную пролиферацию. К мишеням сунитиниба относятся рецепторы: фактора роста тромбоцитов (PDGFR), фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), фактора стволовых клеток (с-KIT), колониестимулирующего фактора (CSF-1R) и нейротрофического фактора (RET). Также сунитиниб подавляет активность FMS-подобной тирозинкиназы (Flt3).</p> <p>В регистрационном рандомизированном исследовании 3 фазы сунитиниб сравнивался с ИФН в качестве первой линии терапии метастатического ПКР. 750 больных были распределены в группу сунитиниба (50 мг, перорально, 4 недели лечения, 2 недели перерыва) или ИФН (9 млн. МЕ, подкожно, 3 раза в неделю). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) была достоверно лучше в группе сунитиниба (11 мес.) по сравнению с ИФН (5 мес.): отношение рисков (HR) 0.42 (95% доверительный интервал (ДИ), 0.32-0.54; $P < 0.001$). Лечение сунитинибом также приводило к повышению частоты объективных ответов по сравнению с ИФН (47% против 12%, $P < 0.001$).</p> <p>С целью изучения режима назначения сунитиниба "2/1" были проведены крупное ретроспективное исследование RAINBOW (N=249) и рандомизированное исследование RESTORE (N=76). Режим "2/1" подразумевает прием сунитиниба в дозе 50 мг перорально в течение 2 недель с последующим недельным перерывом. В обоих исследованиях было показано снижение частоты нежелательных явлений с сохранением эффективности сунитиниба. Режим "2/1" может использоваться у пациентов, у которых наблюдается развитие токсичности на фоне стандартной терапии сунитинибом (4 недели лечения, 2 недели перерыва).</p>
Пазопаниб	<p>Пазопаниб относится к группе ингибиторов тирозинкиназы и блокирует PDGFR, VEGFR, а также с-KIT.</p> <p>В регистрационном рандомизированном исследовании 3 фазы 435 пациентов, из которых 233 пациента ранее не получали терапию, были распределены в группу пазопаниба (800 мг, перорально, ежедневно) или плацебо. Медиана ВБП в общей выборке была достоверно лучше в группе пазопаниба по сравнению с плацебо (9,2 мес. против 4,2 мес.; HR, 0.46; 95% ДИ, 0.34 - 0.62; $P < 0.0001$). Та же тенденция отмечалась в подгруппе больных, ранее не получавших лечение (медиана ВБП для пазопаниба и плацебо составила 11,1 мес. и 2,8 мес. соответственно; HR, 0.40; 95% ДИ, 0.27-0.60; $P < 0.0001$). Частота объективных ответов в общей выборке была достоверно выше в группе пазопаниба (30% против 3%, $P < 0.001$).</p>

Благоприятный/промежуточный прогноз

Бевацизумаб в комбинации с ИФН

Бевацизумаб – рекомбинантное моноклональное антитело, которое связывает и нейтрализует циркулирующий VEGF-A.

В многоцентровом, двойном слепом исследовании 3 фазы (AVOREN), 649 пациентов, ранее не получавших лечение, были распределены в группу бевацизумаба (10 мг/кг, внутривенно, каждые 2 недели; n=327) в комбинации с ИФН (9 млн. МЕ, подкожно, 3 раза в неделю) или плацебо с ИФН (n=322). Медиана ВБП была достоверно лучше в группе бевацизумаб + ИФН, чем в контрольной группе (10,2 мес. по сравнению с 5,4 мес.; HR 0.63; p=0.0001). Частота объективных ответов была достоверно выше в группе с бевацизумабом (30,6% против 12,4%).

Сходное исследование (CALGB 90206) провела в США Исследовательская группа В по изучению рака и лейкозов (CALGB — Cancer and Leukemia Group B). В этом исследовании 732 больных, ранее не получавших лечение, были распределены в две группы: в первой – назначали только ИФН, во второй — комбинацию бевацизумаба и ИФН.

По сравнению с назначением только ИФН применение комбинации бевацизумаба и ИФН сопровождалось увеличением ВБП (8,5 мес. по сравнению с 5,2 мес.) и частоты объективных ответов (25,5% по сравнению с 13,1%). В группе пациентов, получавших комбинацию препаратов отмечено увеличение токсичности.

Неблагоприятный прогноз

Темсиролимус

Темсиролимус – ингибитор белка mTOR (mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина у млекопитающих). mTOR является компонентом внутриклеточных сигнальных путей, активация которых способствует пролиферации клеток в ответ на гипоксию.

В регистрационном рандомизированном исследовании 3 фазы 626 пациентов, не получавших ранее лечение и имеющих неблагоприятный прогноз, были распределены в группу темсиролимуса (25 мг, внутривенно, 1 раз в неделю) или ИФН (3 млн. МЕ, подкожно, с повышением дозы до 18 млн. МЕ, 3 раза в неделю) или группу темсиролимуса (15 мг, внутривенно, 1 раз в неделю) в комбинации с ИФН (6 млн. МЕ, подкожно, 3 раза в неделю).

Пациенты, которые получили темсиролимус в монорежиме имели достоверно лучшие результаты ОВ (HR смерти, 0.73; P=0.008) и ВБП (P<0.001), чем пациенты, которые получали ИФН. Назначение комбинации темсиролимуса и ИФН не приводило к статистически значимому увеличению ОВ по сравнению с применением только ИФН (HR 0.96; P=0.70). Медиана ОВ для групп ИФН, темсиролимуса и комбинации препаратов составила 7,3, 10,9 и 8,4 месяцев соответственно. Частота объективных ответов в этих группах статистически не отличалась и была 4,8%, 8,6% и 8,1%.

Последующая терапия пациентов со светлоклеточным ПКР

Акситиниб	<p>Акситиниб - селективный ингибитор VEGFR 1-3 второго поколения.</p> <p>В регистрационном рандомизированном исследовании 3 фазы AXIS акситиниб сравнивался с сорафенибом у больных метастатическим ПКР, ранее получавших таргетную или иммунотерапию. 723 пациента были рандомизированы в группу акситиниба (5 мг, перорально, 2 раза в день) или в группу сорафениба (400 мг, перорально, 2 раза в день). Медиана ВБП составила 6,7 мес. для акситиниба и 4,7 мес. для сорафениба (HR, 0.665; P<0.0001). Частота объективных ответов на лечение также была в пользу акситиниба - 19% против 9% (P = 0,0001). У пациентов, получавших цитокины в первой линии терапии, медиана ВБП составила 12,1 мес. для акситиниба и 6,5 мес. для сорафениба (HR, 0.464; P<0.0001).</p> <p>В исследовании было отмечено, что достоверно лучшие результаты ВБП и ОВ наблюдаются у пациентов с развитием артериальной гипертензии на фоне терапии акситинибом. Артериальная гипертензия является клинически значимым предиктивным фактором терапии акситинибом. В связи с этим, у пациентов:</p> <ul style="list-style-type: none">- с нормальным артериальным давлением (<150/90 мм.рт.ст),- не требующих приема гипотензивных препаратов,- с отсутствием токсичности 2 степени и выше по критериям СТCAE в течение 2 недель терапии акситинибом <p>рекомендуется повышение дозы с 5 мг 2 раза в сутки до 7 мг 2 раза в сутки и далее до 10 мг 2 раза в сутки, если нет выраженных нежелательных явлений выше 2 степени тяжести.</p> <p>В исследовании AXIS 33% больных (N=238) имели неблагоприятный прогноз. Следовательно, на данный момент эффективность акситиниба среди других препаратов в этой группе пациентов, получавших ранее терапию, является наиболее доказанной.</p>
Ниволумаб	<p>Ниволумаб относится к классу ингибиторов контрольных точек и представляет собой моноклональное антитело, блокирующее рецептор PD-1 на поверхности лимфоцитов, что приводит к активации иммунных клеток и противоопухолевого иммунитета.</p> <p>В регистрационном рандомизированном исследовании 3 фазы CheckMate 025 эффективность ниволумаба сравнивалась с эффективностью эверолимуса у больных метастатическим ПКР и прогрессированием болезни на терапии ингибиторами тирозинкиназы первой или второй линий. 821 пациент был распределен в группы ниволумаба (3 мг/кг, внутривенно, каждые 2 недели; N=410) или эверолимуса (10 мг, перорально, один раз в день, ежедневно; N=411). Медиана ОВ, являющаяся главным критерием эффективности в исследовании, составила 25 мес. в группе ниволумаба и 19,6 мес. в группе эверолимуса (HR, 0.73; P=0.002). Частота объективных ответов была 26% и 5% для ниволумаба и эверолимуса соответственно (P<0.001). Медианы ВБП достоверно не отличались (4,6 мес. и 4,4 мес.). Частота нежелательных явлений 3-4 степени составила 19% у больных, получавших ниволумаб, и 37% у больных на эверолимусе.</p>

<p>Ленватиниб + Эверолимус</p>	<p>Ленватиниб - ингибитор VEGFR 1-3 второго поколения. Препарат также ингибирует другие рецепторы, например, рецепторы семейства FGFR (рецепторов фактора роста фибробластов). Эверолимус – это ингибитор белка mTOR. Сочетанное ингибирование рецепторов тирозинкиназы и mTOR влияет на механизмы резистентности и приводит к подавлению роста опухоли и метастатических очагов.</p> <p>Комбинация ленватиниба и эверолимуса изучалась в регистрационном рандомизированном исследовании 2 фазы. В этом исследовании пациенты, ранее прогрессирующие на ингибиторах тирозинкиназы, получали ленватиниб (18 мг, перорально, ежедневно) в комбинации (N=51) с эверолимусом (5 мг, перорально, ежедневно) или только ленватиниб (24 мг, перорально, ежедневно; N=52) или только эверолимус (10 мг, перорально, ежедневно; N=50). В сравнении с эверолимусом комбинация продемонстрировала наилучший результат как по ВБП (медиана 14,6 мес., HR,0.4; P<0.001), так и по ОВ (медиана 25,5 мес., HR,0.51; P=0.024). Частота объективных ответов составила 22%, 14% и 3% в группах соответственно. При использовании комбинации частота нежелательных явлений 3-4 степени составила 71%.</p>
<p>Эверолимус</p>	<p>В проспективном российском исследовании CRAD001LRU02T эверолимус продемонстрировал эффективность у пациентов, получавших ранее бевацизумаб ± ИФН. Частота объективных ответов составила 14%, медиана ВБП - 11,5 мес. (95% ДИ, 8.8-14.2), медиана ОВ - 17,4 мес. (95% ДИ, 13.5-21.3). Первичная точка эффективности в исследовании была достигнута. 5-летняя ОВ составила 16,2%.</p>

Лечение несветлоклеточного ПКР

Приоритетное лечение: первая линия терапии, неблагоприятный прогноз

Темсиролимус

Темсиролимус – единственный препарат, который был изучен в рандомизированном исследовании и показал эффективность в лечении больных несветлоклеточным метастатическим ПКР. Анализ в подгруппах, проведенный в рамках исследования ARCC, продемонстрировал эффективность темсиролимуса не только при светлоклеточном, но и при несветлоклеточном ПКР. Преимущества применения препарата не зависели от возраста и были наиболее заметны у больных с неблагоприятным прогнозом. Медиана ОВ в группе пациентов, получающих темсиролимус, составила 11,6 мес., а в группе ИФН - 4,3 мес. (HR=0,49 (95% ДИ 0,29-0,85).

Приоритетное лечение: Любая линия терапии, благоприятный/промежуточный прогноз

Сунитиниб

Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, задачей которых было бы доказать эффективность сунитиниба у больных метастатическим несветлоклеточным ПКР, препарат может быть рекомендован пациентам с благоприятным и промежуточным прогнозом. Основанием для этого являются результаты исследований 2 фазы (SUPAR, Lee с соавт., ESPN, ASPEN), а также глобального исследования расширенного доступа, которые в совокупности объединили более 700 больных несветлоклеточным ПКР, получающих сунитиниб. На данный момент это самый большой опыт использования таргетного препарата в этой группе пациентов. Медиана ВБП была в пределах 5,6-8,3 мес., а медиана ОВ - 12,2 - 32 мес.

Альтернативные варианты лечения: Любая линия терапии, благоприятный/промежуточный прогноз

Клинические исследования

Поскольку большинство существующих препаратов для лечения ПКР не изучалось при несветлоклеточном варианте или препараты были плохо изучены или же не показали эффективность, проведение клинических исследований и включение в них пациентов является оправданным и предпочтительным.

<p>Эверолимус Сорафениб Эрлотиниб</p>	<p>В рандомизированных исследованиях ESPN и ASPEN доказать эффективность эверолимуса по сравнению с сунитинибом как препарата первой линии терапии несветлоклеточного ПКР не удалось. Тем не менее, эверолимус продемонстрировал удовлетворительные результаты в качестве препарата второй линии (медиана ВБП 4,3 мес.), а также при хромофобном ПКР (медиана ВБП 11,4 мес.) или плохом прогнозе (медиана ВБП 6,1 мес.), поэтому может использоваться у некоторых пациентов в отсутствие препаратов приоритетного уровня и клинических исследований.</p> <p>В исследовании расширенного доступа ARCCS 202 пациента имели несветлоклеточный ПКР и получили сорафениб. Медиана ВБП составила 8,6 мес., данных по ОВ нет. 52 больных папиллярным ПКР были включены в исследование 2 фазы SWOG S0317, в котором изучалась эффективность эрлотиниба. Частота объективных ответов на терапию составила 11%. Контроль над болезнью был достигнут у 64% больных. Медиана ОВ составила 27 мес. 6-месячная ОВ была 87%.</p>
--	---

Лечение саркоматоидного ПКР

Рандомизированных исследований эффективности лекарственной терапии в группе пациентов с саркоматоидным ПКР нет. В исследовании 2 фазы была доказана эффективность комбинации сунитиниба и гемцитабина с достижением частоты объективных ответов - 25%. Медиана ОВ составила 15 мес. Ранее в небольших исследованиях изучались комбинации гемцитабина с доксорубицином или капецитабином.

Алгоритм лечения почечно-клеточного рака 2018

Распространение опухолевого процесса



Основание: рекомендации NCCN 2018

Благоприятный/промежуточный прогноз

Строение опухоли

Саркоматоидный тип

Другое

Сунитиниб + Гемцитабин

Основание: рекомендации NCCN 2018

Гистологический вариант опухоли

Светлоклеточный
ПКР

Несветлоклеточный
ПКР

Уротелиальный рак,
Онкоцитомы, Другое

Данный алгоритм
описывает терапию
только для почечно-
клеточного рака

Плохой прогноз

Строение опухоли

Саркоматоидный тип

Другое

Сунитиниб + Гемцитабин

*Основание:
рекомендации NCCN 2018*

Наличие лекарственного
лечения в анамнезе

Да

Нет

Сунитиниб

Другое

Акситиниб

*Основание:
исследование AXIS*

Сунитиниб
Ниволумаб

*Основание:
для сунитиниба-
глобальное
исследование
расширенного доступа,
для ниволумаба -
исследование Check-
Mate 025*

Темсиролимуc

*Основание:
рекомендации NCCN
2018*

↓
Светлоклеточный ПКР

Наличие лекарственного лечения в анамнезе

Да

↓
В последней линии пациент получил:

Таргетный препарат

Цитокины

↓
Акситиниб

Основание:
исследование AXIS

Нет

↓
Сунитиниб
(предпочтительно)
или Пазопаниб
(предпочтительно)
или Бевацизумаб
+ Интерферон

Основание:
рекомендации NCCN 2017

Сунитиниб

Пазопаниб

Бевацизумаб
+
Интерферон

Акситиниб

Темсиролимус

Эверолимус

↓
Акситиниб
Ленватиниб+
Эверолимус
Ниволумаб

↓
Ниволумаб
Основание:
исследование
CheckMate 025

↓
Эверолимус
(+ Ленватиниб)

Основание: исследования
CRAD001LRU02T

↓
Ниволумаб
Основание:
исследование
CheckMate 025

↓
Акситиниб
Основание:
исследование
AXIS

↓
Сорафениб
Основание:
исследование
GOLD

Основание:
рекомендации NCCN 2018
(препараты указаны
в порядке регистрации
на территории РФ)

↓
Несветлоклеточный ПКР

↓
Есть ли возможность включить пациента
в клиническое исследование?

Да

↓
Информация о текущих
клинических исследованиях
представлена на сайте
clinicaltrials.gov

Наличие лекарственного лечения в анамнезе

Да

↓
Таргетный
препарат

↓
Цитокины

↓
Сунитиниб
Основание:
глобальное исследование
расширенного доступа

Нет

↓
Сунитиниб
Основание:
рекомендации
NCCN 2018

↓
Сунитиниб
Пазопаниб
Бевацизумаб + Интерферон
Сорафениб
Акситиниб

Темсиролимус
Эверолимус

↓
Сунитиниб

Основание:
исследование
ESPN /глобальное
исследование
расширенного доступа

↓
Эверолимус
Основание: исследование ESPN

Приложение 1. Модели оценки прогноза пациентов с метастатическим ПКР

Оценка прогноза пациента по шкале ARCC

(выберите факторы, которые присутствуют у пациента)

- Уровень ЛДГ сыворотки крови превышает верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза
- Скорректированный уровень кальция сыворотки более 10 мг/дл или 2,5 ммоль/л
- Уровень гемоглобина ниже нормы
- Время с момента постановки диагноза до появления показаний к системному лечению менее 1 года
- Индекс по шкале Карновского ≤ 70
- Метастатическое поражение ≥ 2 органов

3 и более факторов – прогноз неблагоприятный

0-2 благоприятный/промежуточный прогноз

Оценка прогноза пациента по шкале IMDC

(выберите факторы, которые присутствуют у пациента)

- Индекс по шкале Карновского ≤ 80
(Состояние нормальное, жалоб нет или незначительные признаки и симптомы заболевания, серьезно не влияющие на активность пациента, соответствует ECOG PS ≤ 1)
- Время от постановки диагноза до начала терапии < 1 года
- Концентрация Hb < нижней границы нормы
- Концентрация скорректированного кальция > верхней границы нормы (2,5 ммоль/л или 10 мг/дл)
- Уровень нейтрофилов > верхней границы нормы
- Уровень тромбоцитов > верхней границы нормы

3 и более факторов – прогноз неблагоприятный

0-2 благоприятный/промежуточный прогноз



БЮРО ПО ИЗУЧЕНИЮ РАКА ПОЧКИ

www.rakpochki.net