СПІЛКА ОНКОУРОЛОГІВ УКРАЇНИ

Новое в лечении рака почки

По итогам научно-практической конференции

В конце 2015 г. в г. Киеве прошла научно-практическая конференция с международным участием «Современные подходы к диагностике и лечению онкоурологических заболеваний». Организаторами конференции, состоявшейся под эгидой Министерства здравоохранения Украины, выступили Общество онкоурологов Украины и Национальный институт рака. В обсуждении современных вопросов хирургического и медикаментозного лечения рака почки, предстательной железы и мочевого пузыря приняли участие более 200 специалистов из Украины, Азербайджана и Грузии. Особое внимание уделялось современным подходам к лечению рака почки.

Научную программу конференции открыл интерактивный семинар с прямой трансляцией «Онлайн-хирургия», в ходе которого были представлены современные эндоскопические техники хирургического лечения опухолей. К ним относятся такие хирургические вмешательства, как резекция почки, радикальная нефрэктомия, «идеальная» аденомэктомия, радикальная цистэктомия, илеоцистонеопластика. Демонстрировалась техника проведения цистоскопии, а также трансуретральной биопсии стенки мочевого пузыря с опухолью.

В рамках конференции состоялось заседание внештатных специалистов по специальности «Урология», заведующих кафедрами, курсами урологии медицинских учебных заведений, посвященное вопросам подготовки стандартов лечения целого ряда заболеваний из области урологии и онкоурологии. Были определены рабочие группы по созданию этих стандартов, а также выбраны нозологии, наиболее актуальные с точки зрения клинической практики. Рассматривались требования к составлению годового отчета «Анализ деятельности урологической службы области за 2015 год». Представлена и активно обсуждалась рабочая версия рекомендаций и унифицированного клинического протокола по лечению рака почки, изложены основные тезисы этих документов. Их появление позволит привести лечение рака почки к единому пониманию в масштабе всей Украины с учетом текущих реалий. При подготовке этих документов учитывались современные европейские руководства, а также прогрессивные разработки украинских ученых, которые, как показали исследования, позволяют дополнительно улучшить европейские результаты лечения.

Таким образом, конференция стала важным этапом внедрения новых подходов, включая подготовку врачей к использованию прогрессивных хирургических методик и инновационного лекарственного лечения. Если говорить о возможностях лекарственной терапии рака почки, то в новом руководстве представлены такие препараты, как пазопаниб и эверолимус, указана их роль в лечении почечноклеточного рака (ПКР).

В целом в программе конференции проблеме рака почки уделялось особое внимание. Это объясняется тем, что во всем мире заболеваемость возрастает на 2-4% ежегодно, превосходя по скорости другие виды злокачественных опухолей. Кроме того, именно в лечении этой патологии в последние годы наблюдается явный прогресс.

Участники конференции почтили память выдающегося украинского уролога, **профессора Алексея Сергеевича Переверзева**, который ушел из жизни 30 ноября 2015 года. Заслуженный деятель науки и техники, лауреат Государственной премии, блестящий хирург-уролог, он разработал операции при опухолях почек, гидронефрозе, почечной гипертонии. Профессор А.С. Переверзев известен во всем мире как автор многочисленных научных работ и монографий, наиболее авторитетные из которых: «Хирургическое лечение двусторонних заболеваний почек и мочевыводящих путей» (1983), «Аутотрансплантация почки в клинической урологии» (1991), «Эпонимные симптомы и синдромы в урологии» (1996), «Хирургия опухолей почек и верхних мочевых путей» (1997), «Аденома предстательной железы» (1998), «Рак предстательной железы» (2002), «Заболевания предстательной железы» (2003), «Клиническая урогинекология» (2001). Вклад в науку и клиническую практику этого выдающегося ученого неоценим. Профессор А.С. Переверзев уделял большое внимание подготовке специалистов, его по праву можно назвать основателем целой научной школы. Дело его жизни сегодня продолжают многочисленные ученики.

Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Урология», руководитель научно-исследовательского отделения пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Эдуард Александрович Стаховский посвятил свое выступление проблемам лечения ПКР. Он отметил, что в последние годы наблюдается прогресс в лечении этого заболевания, связанный с внедрением эффективных методов хирургического и медикаментозного лечения, изменением подходов к диагностике, а также кардинальными изменениями в возможностях лекарственной терапии. Заболеваемость ПКР ежегодно увеличивается, в том числе за счет повышения выявляемости опухолей современными методами визуализации. Так, в США ежегодно раком почки заболевают более 300 тыс. человек, около 40% из них умирают, причем значительная часть больных не проживает и года после установления диагноза. Примерно у 20-30% больных изначально выявляется метастатическое заболевание. Оставшиеся 70% подвергаются хирургическому лечению, после которого еще примерно у 30% впоследствии развиваются метастазы (Siegel et al., 2014).

В Украине, по данным Национального канцер-регистра за 2013 год, общее количество новых выявленных случаев заболевания раком почки составило 5620, из них 3217 у мужчин и 2403 у женщин. Общее количество умерших от рака почки – 2349 человек (42%). Далеко не все пациенты имеют доступ к современному лечению.

Говоря о хирургическом лечении ПКР, профессор Э.А. Стаховский акцентировал внимание на значении органосохраняющих операций. Наряду с нефрэктомиями в нашей стране с каждым годом увеличивается количество резекций почки, что снижает инвалидизацию и в итоге увеличивает общую продолжительность жизни больных. Важно, что у 26% больных с ПКР на момент постановки диагноза уже имеется почечная недостаточность; через 2 года после нефрэктомии она развивается у 50% пациентов, перенесших этот вид лечения (против 18% после резекции почки). В итоге пациенты, успешно пролеченные от ПКР, умирают от сердечно-сосудистых осложнений почечной недостаточности. Кроме того, у больных, перенесших нефрэктомию, чаще встречаются остеопороз и связанные с ним переломы, а также возникают осложнения со стороны системы крови (анемия). Зарубежные исследования показали: при сопоставимой онкологической эффективности радикальная нефрэктомия сопряжена с повышенным риском смерти по сравнению с резекцией.

Наиболее значимыми показателями для выбора тактики оперативного лечения больных ПКР являются объем сохранной паренхимы почки, размер и локализация опухоли. На основании этих данных впервые разработана система оценки опухолевого поражения почки (N.C.I.U.-nephrometry), позволяющая определить показания к резекции.

Старший научный сотрудник отделения пластической и восстановительной онкоурологии Национального института рака, кандидат медицинских наук Олег Анатольевич Войленко рассказал об особенностях диагностики и принципах лечения локализованного ПКР. По его словам, сегодня в Украине рак почки в структуре онкологической патологии занимает 8-е место по заболеваемости и 9-е по смертности. Диагностика включает контрастную мультиспиральную компьютерную/магнитно-резонансную томографию. Стандартным обследованием на предмет возможных метастазов в легких должна стать компьютерная томография (КТ) грудной клетки, рентген органов грудной полости стандартом обследования сегодня не является. Сканирование костей скелета не рекомендуется проводить рутинно – только в случае подозрений на наличие костных метастазов. Биопсия опухоли с целью верификации диагноза рекомендована перед проведением абляции, системной терапии и в случае пребывания пациента под активным наблюдением. Чрескожная пункционная биопсия должна осуществляться под контролем УЗИ или КТ с наведением.

Говоря о стандартах хирургического лечения, докладчик поделился опытом проведения резекций почки с локальной ишемией. На базе отделения пластической и восстановительной онкоурологии было проведено рандомизированное проспективное исследование с целью проанализировать влияние тепловой ишемии, а также ее продолжительности на функциональное состояние почки после резекции у больных ПКР. В исследовании принял участие 291 пациент (56% мужчин и 44% женщин), средний возраст – 55 лет, с односторонним ПКР и размерами опухоли 10-208 мм. Показано достоверное отрицательное влияние ишемии, а также ее продолжительности (менее или более 10 мин) на функцию почки после резекции; выраженные нарушения функции развиваются через 1 год после операции. Показатели выживаемости в конце периода наблюдения (32 мес) составили, соответственно, 99,1% в группе пациентов, не перенесших центральную ишемию, 97,8% в группе пациентов, перенесших центральную ишемию, и 96,4% в группе пациентов, у которых была проведена нефрэктомия.

Было установлено, что резекция почки с центральной ишемией, независимо от ее продолжительности, вызывает необратимые изменения паренхимы и прогрессирующее снижение показателя как общей скорости клубочковой фильтрации, так и скорости клубочковой фильтрации на стороне поражения на 11,4 и 28,5% соответственно. Локальная ишемия не вызывает снижения фильтрационной функции почек. И хотя центральная ишемия почки снижает объем кровопотери во время резекции, она не оказывает существенного влияния на количество случаев значительной кровопотери (>500 мл). Без центральной ишемии могут проводиться не только открытые, но и лапароскопические резекции почки, но только при условии большого опыта клиники.

Интересным событием стал сателлитный симпозиум «Таргетная терапия в лечении почечноклеточного рака: достижения и перспективы». Подготовка этого симпозиума представляет собой пример эффективного взаимодействия компаний «Новартис» и «Сандоз», а также является новым опытом для команд Украины и СНГ в привлечении к участию в конференции эксперта мирового уровня. **Профессор медицинской онкологии в Университете г. Павия (Италия), руководитель лаборатории доклинической онкологии и развития терапии в Университетском госпитале Сан Маттео (г. Павия), член научного комитета Европейского общества медицинских онкологов (ESMO) Камилло Порта** посвятил свое выступление патогенетическим путям и таргетной терапии почечноклеточной карциномы. Он отметил, что ПКР является наиболее распространенной формой рака почки. Более чем у половины пациентов первично или после лечения развивается метастатическая форма заболевания, <10% пациентов с метастазами проживают дольше 5 лет. Традиционные методы лечения дают плохой прогноз, поскольку метастатический почечноклеточный рак (мПКР), как правило, устойчив к химиотерапии. Проведение нефрэктомии у пациента с метастазами может увеличить продолжительность жизни. До появления таргетных препаратов общий уровень объективного ответа на лечение был низким (14-15%), а общая выживаемость составляла приблизительно 16 мес (Fyfe G. et al., 1995).

Сегодня выделяют 3 группы таргетных препаратов: ингибиторы VEGF, ингибиторы mTOR, а также иммуномодуляторы. Ожидания от лечения при мПКР изменились от паллиативной терапии к долгосрочному лечению и возможному выживанию пациентов.

Основными препаратами для первой линии терапии мПКР с доказанной эффективностью и хорошей переносимостью являются сунитиниб, пазопаниб, а также бевацизумаб в сочетании с ИФН-α. Выбор конкретного препарата зависит от особенностей течения заболевания, индивидуальных характеристик пациента, а также его предпочтений. Пазопаниб столь же эффективен, как и сунитиниб, что показано в исследовании COMPARZ. В то же время пазопаниб имеет более благоприятный профиль токсичности, что часто определяет предпочтения пациентов (Escudier B. et al., 2012).

Изучению таргетной терапии второй линии при мПКР посвящены исследования III фазы RECORD-1 (эверолимус vs плацебо), AXIS (акситиниб vs сорафениб), INTORSECT (темсиролимус vs сорафениб).

Исследование AXIS показало преимущество акситиниба с точки зрения выживаемости без прогрессирования (ВБП) (Rini B. et al., 2011), но это преимущество впоследствии не отразилось на общей выживаемости (ОВ) пациентов (Motzer R. et al., 2013). В исследовании RECORD-1 были получены достоверные доказательства эффективности эверолимуса; далее обсуждались вопросы, в какой линии терапии лучше его назначать. Обнаружено, что назначение эверолимуса после одной линии таргетной терапии ингибиторами VEGF оказывается более эффективным, чем после двух предшествующих линий (Calvo E. et al., 2012).

H. Yang и соавт. (2012) опубликовали результаты лечения пациентов с мПКР, получавших в терапии первой линии сунитиниб, сорафениб или пазопаниб, у которых заболевание впоследствии прогрессировало из-за недостаточного ответа либо которым было отменено лечение из-за плохой переносимости препаратов и они получали во второй линии эверолимус (n=233), темсиролимус (n=178) или сорафениб (n=123). Было доказано, что терапия эверолимусом в реальной клинической практике позволяет достоверно увеличить ОВ и ВБП в сравнении с темсиролимусом и сорафенибом. Медиана ОВ на фоне эверолимуса достигла 19 мес vs 12,7 мес и 13,1 мес на фоне темсиролимуса и сорафениба соответственно.

Профессор К. Порта подчеркнул, что количество доказательств, свидетельствующих об эффективности и безопасности разных терапевтических последовательностей, продолжает расти. Сегодня основными опциями терапии второй линии мПКР с доказанной эффективностью и хорошей переносимостью являются эверолимус и акситиниб. Непрямое сравнение демонстрирует равную эффективность этих препаратов. Так, по данным S. Sherman и соавт. (2014), медиана ВБП на фоне терапии эверолимусом составила 5,1 мес по сравнению с 4,8 мес при лечении акситинибом. В контексте аналогичной эффективности значимую роль при выборе лечения играют безопасность и токсичность. С точки зрения переносимости эверолимус отличается достоверно более благоприятным профилем по сравнению с акситинибом.

Новыми мишенями в терапии мПКР являются PI3K и mTORC2 из-за их роли в подозреваемой первичной либо приобретенной лекарственной резистентности. Тем не менее данные исследований II фазы показали, что таргетная терапия, направленная против PI3K или mTORC2, не улучшает результаты лечения по сравнению с монотерапией эверолимусом, действие которого направлено против mTORC1 (Powles L. et al., 2015).

В настоящее время ожидаются результаты новых исследований, призванных определить последовательность, которая покажет максимальные результаты с точки зрения эффективности терапии и качества жизни пациентов на фоне лечения.

Стратегии лечения больных распространенным ПКР посвятил свое выступление **научный сотрудник отделения пластической и восстановительной онкоурологии Национального института рака, кандидат медицинских наук Александр Эдуардович Стаховский.** По его словам, на выбор терапии распространенного ПКР влияют такие факторы, как:

– наличие первичной опухоли;
– распространенность заболевания;
– прогностические факторы;
– гистологическое строение опухоли;
– наличие сопутствующей патологии;
– отношение пациента к побочным эффектам терапии;
– возраст и общее физическое состояние пациента;
– финансовые возможности.

Европейские руководства рекомендуют проведение лимфодиссекции для стадирования заболевания. Там же указано, что адъювантная терапия цитокинами не улучшает выживаемость после нефрэктомии. Нет необходимости в назначении терапии после хирургического удаления опухоли за пределами протоколов клинических исследований.

На конгрессе ASCO в 2015 г. были представлены результаты промежуточного анализа исследования ASSURE, которые позволили сделать вывод, что пациенты с местнораспространенным резектабельным ПКР не требуют в адъювантном режиме терапии сорафенибом или сунитинибом.

Согласно европейским рекомендациям циторедуктивная нефрэктомия при распространенном ПКР показана тщательно отобранному контингенту пациентов. Нефрэктомия при мПКР способна увеличивать продолжительность жизни больных.

В эру таргетной терапии циторедуктивная нефрэктомия приобретает особое значение для продолжительности жизни. Возможно проведение циторедуктивной резекции почки (при наличии достаточного количества сохранной паренхимы), что позволяет осуществить профилактику хронической почечной недостаточности, улучшить переносимость лекарственной терапии и в целом – отдаленные результаты лечения. Однако роль циторедуктивной резекции остается критической.

Таргетная терапия в неоадъювантном режиме дает возможность сохранить функцию почки за счет уменьшения размера опухоли и сохранения функционирующих нефронов. Исследования показали, что неоадъювантная таргетная терапия при распространенном ПКР позволяет:

– уменьшить размеры первичной опухоли для проведения более безопасного хирургического вмешательства;
– в ряде случаев осуществить резекцию почки вместо нефрэктомии;
– воздействовать на метастазы и микрометастазы, уменьшить локальное распространение опухоли;
– прогнозировать дальнейший ответ на лечение.

Новейшие разработки в области лечения мПКР направлены на преодоление механизмов лекарственной резистентности, что позволит улучшить выживаемость пациентов.

Подготовила ***Катерина Котенко***