

Современные стратегии лечения почечно-клеточного рака

23-25 марта в г. Алуште прошел научно-практический симпозиум «Современные подходы к лечению рака почки», в котором приняли участие ведущие отечественные специалисты, а также их зарубежные коллеги. Обсуждались современные направления лечения данной онкологической патологии, в том числе перспективы применения таргетной терапии.



Заседание открыл заведующий отделением онкоурологии Национального института рака МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Эдуард Александрович Стаховский. Профессор подчеркнул, что современные исследования совершили прорыв в понимании механизмов патогенеза почечно-клеточного рака (ПКР) и привели к созданию таргетных препаратов.

Взгляды на лечение и диагностику этого заболевания в настоящее время несколько изменились, и цель текущей конференции — рассмотреть современные методы лечения ПКР и перспективы их применения в Украине.



Первый доклад представил заведующий отделом организации противораковой борьбы Национального института рака МЗ Украины, кандидат медицинских наук Андрей Владимирович Гайсенко, рассказавший об эпидемиологии ПКР. По его словам, прирост показателя заболеваемости этой патологией в течение 10 лет, то есть с 1998 по 2008 год, составил 43,6% у мужчин и 32,3% у женщин. В настоящее время ПКР является третьей по распространенности урологической опухолью и составляет 2% среди всех форм рака у взрослых. В структуре онкологической патологии рак данной локализации занимает 10-е место у мужчин и 14-е место у женщин среди всех форм рака. Установлено, что данная патология чаще встречается среди городского населения.

В 2006 г. в странах Европейского Союза выявлено 63 300 новых случаев ПКР, в Украине — 5306. Пятилетняя выживаемость в странах ЕС составляла 54% у мужчин и 57% у женщин, в Украине — 41,1 и 51,1% соответственно. Меньшие показатели для Украины объясняются в первую очередь ограниченностью доступа украинских больных к современной онкоурологической помощи наряду с социально-экономическими факторами, вклад которых в выживаемость пациентов также весьма существенен.

Выделено несколько групп факторов риска, способствующих развитию ПКР. Такой риск возрастает у пациентов, страдающих рядом заболеваний, в частности болезнью фон Хиппеля-Линдау; отмечен повышенный риск развития ПКР при терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН). Наличие артериальной гипертензии и поликистоза почек также повышает риск развития онкологической патологии. Кроме того, он повышается также у курящих пациентов; лиц, страдающих ожирением; у имеющих отягощенный семейный анамнез. Опубликованы данные о повышенном риске развития данной патологии у лиц, профессии которых предполагают контакт с некоторыми химическими веществами. Существуют данные, что прием некоторых лекарственных препаратов (диуретиков, фенацетина) также повышает риск развития ПКР.



Старший научный сотрудник Московского онкологического центра им. П.А. Герцена, доктор медицинских наук Борис Яковлевич Алексеев рассмотрел вопросы диагностики и определения прогноза у больных ПКР. Проблема лечения данной патологии в Российской Федерации не менее актуальна. Стандартизированный показатель заболеваемости ПКР в РФ составляет

8,7; показатель смертности — 3,7 на 100 тыс. населения. По словам докладчика, прирост заболеваемости ПКР за последние 10 лет несколько превышает таковой для Украины и составляет 41,35%. В 2008 г. на территории РФ впервые выявлено 17 563 случаев этого заболевания. У 70% больных первично выявляется локализованный рак почки. Более 50% первичных опухолей почки выявляют случайно при профилактическом обследовании. Классическая триада симптомов ПКР (гематурия, боли в поясничной области, пальпируемая опухоль) в настоящее время встречается в 6-10% случаев. Примерно у 30% пациентов с симптоматическим ПКР наблюдаются явления паранеопластического синдрома: артериальная гипертензия, кахексия, потеря веса, повышение температуры тела, нейромиопатия, амилоидоз, высокая СОЭ, анемия, гиперкальциемия. Около 30% больных имеют симптомы, вызванные развитием

метастазов, в частности костные боли, непродуктивный кашель (Linehan et al., 2005).

Основными методами, применяющимися в диагностике первичной опухоли, являются ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография. Для определения распространенности процесса применяются сцинтиграфия скелета, рентгенография легких, позитронно-эмиссионная томография, а также ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Среди методов функциональной диагностики используют динамическую нефросцинтиграфию, экскреторную урографию, а также методы лабораторной диагностики.

При выборе стратегии лечения важно знать прогноз больного, который определяется с учетом анатомических факторов (обобщены в классификации TNM), клинических показателей (наличие или отсутствие симптомов, общее состояние пациента), данных гистологического и молекулярно-генетических исследований. В данном контексте докладчик рассмотрел прогностические возможности и преимущества интегрированных системах прогноза (UISS, шкала Mayo SSIGN, послеоперационные номограммы Kattan, критерии Motzer) (A. Zisman et al., 2002; Leibovich et al., 2003; M.W. Kattan, 2002; R.J. Motzer et al., 1999).



Оживленную дискуссию вызвал доклад, посвященный применению радиочастотной термоабляции (РЧА) при ПКР, который представил заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев. Он отметил, что неинвазивный метод РЧА заключается в деструкции

биологической ткани посредством немодулированной синусоидальной электромагнитной волны, частота которой соответствует радиочастотному диапазону 500 кГц. Деструкция пораженного участка ткани осуществляется за счет воздействия молекулярного трения и теплового эффекта. Процедура занимает около 20 мин, обеспечивает эффективность лечения, сопоставимую с таковой при традиционной резекции почки (при малых размерах опухоли). Отсутствие операционной травмы значительно сокращает реабилитационный период пациента и пребывание в стационаре, снижает риск осложнений. При использовании данной методики вероятность острого канальцевого некроза, развития острой почечной недостаточности и зависимости от гемодиализа низкая.

Применение этого метода при опухолях почки имеет более чем десятилетнюю историю (F.G. McGovern, V.J. Wood, 1998). В настоящее время лечение ПКР методом РЧА является предметом изучения в ряде зарубежных исследований. В перспективе методы абляции могут заменить оперативные вмешательства при лечении опухолей малых размеров. В подтверждение этому профессор А.А. Ковалев озвучил результаты вмешательств, проведенных на базе Запорожского областного клинического онкологического диспансера. При проведении РЧА не наблюдалось случаев периоперационной летальности и смертности до 1 года, по истечении 12 мес умерли 2 больных (85 и 88 лет) от причин, не связанных с почечной патологией.

Примером возможностей применения данного метода служит следующий клинический случай: у мужчины 76 лет выявлен синхронный рак обеих почек (pT2NM0 и pT1NM0) при наличии сопутствующей патологии (ИБС, нестабильная стенокардия ФК III, фракция выброса левого желудочка 38%, а также сахарный диабет 2 типа). Пациенту проведена РЧА обеих опухолей с интервалом в 1 нед. В течение 2 лет после вмешательства признаков прогрессирования не отмечается.

Показаниями для использования РЧА в онкоурологии служат: гистологически подтвержденный рак единственной почки; двустороннее опухолевое поражение; ПКР на фоне терминальной стадии ХПН; ПКР с нарушенной функцией контралатеральной почки; наличие соматических противопоказаний к традиционной нефрэктомии; настойчивое желание пациента (при условии информированного

согласия). Ограничениями для применения РЧА служат размер опухоли и отсутствие внепочечных опухолевых поражений.

Органосохраняющий подход к хирургическому лечению рака почки на ранней стадии развития патологии представил Эдуард Александрович Стаховский. По его словам, радикальная нефрэктомия, которая на протяжении последних 40 лет является золотым стандартом лечения ПКР, представляет собой инвалидизирующую операцию, ассоциируемую с тяжелыми последствиями для пациента. Рост заболеваемости ПКР наряду с улучшением диагностики во многих случаях позволяет проводить органосохраняющие операции. Так, на сегодняшний день в 70% случаев диагностируются бессимптомные опухоли почки малых размеров (<4 см), и только в 30% диагностируется распространенный рак почки. Наряду прогрессом диагностики, докладчик подчеркнул парадоксальную мировую тенденцию к увеличению числа смертей от ПКР. Предположительно, это связано с высокой распространенностью нефрэктомий, что увеличивает риск смерти пациента вследствие высокой вероятности развития ХПН.

Представляет интерес ретроспективный анализ данных 2071 пациента, оперированных по поводу рака почки (1989-2005 гг.), в рамках которого выделили 662 больных с нормальным креатинином до операции, наличием двух почек и опухоли размером <4 см в одной из них. Проведенные исследования показали, что в 265 случаях перед операцией у больных уже присутствовала почечная недостаточность. Также показано, что в отличие от нефрэктомии резекция почки не приводит к последующему развитию ХПН. Анализ более 1 млн лиц, страдающих ХПН, не связанной с раком почки, показал, что наличие почечной недостаточности резко повышает риск летальных исходов от самых разных причин. В связи с этим в США в последние годы увеличивается количество органосохраняющих операций. Показано, что результаты резекции почки с опухолью <4 см при локализованном раке почки эквивалентны нефрэктомии (J. Patard et al., 2004; Becker et al., 2006).

По словам докладчика, особые сложности представляют опухоли, находящиеся вблизи ворот и связанные с крупными сосудами; но даже при такой локализации в ряде случаев можно избежать нефрэктомии. За последние 2 года в клинике пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака МЗ Украины выполнено 233 операции, из них 60 резекций почки. Однако проведение лапароскопических вмешательств не приветствуется в связи с более выраженным риском послеоперационных осложнений (I.S. Gill et al., 2007). Что касается органосохраняющих методов абляции, в настоящее время они подлежат изучению и могут быть рекомендованы для применения у больных пожилого возраста и в специальных случаях лечения экзофитных опухолей малых размеров. Опасение вызывает тот факт, что данные вмешательства не позволяют контролировать полноту деструкции опухоли.

Профессор Э.А. Стаховский подчеркнул, что предоперационная оценка функции почек имеет важнейшее значение при выборе метода лечения и мер профилактики ХПН. При ПКР T1aN0M0 открытая резекция почки с опухолью должна рассматриваться как стандарт лечения, поскольку она предотвращает ХПН и улучшает показатели общей выживаемости.



Следует отметить, что наличие ПКР не исключает возможности лапароскопических операций. О перспективах развития данного метода лечения рассказал старший научный сотрудник научно-исследовательского отделения пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака МЗ Украины, кандидат медицинских наук Олег Анатольевич Войтенко. Докладчик подчеркнул, что эффективность лапароскопических вмешательств в первую очередь зависит от опыта хирурга в проведении операций такого рода.



Проблему паллиативной нефрэктомии осветил заведующий урологическим отделением Донецкого областного противоопухолевого центра, доцент кафедры онкологии, лучевых методов, диагностики и лечения факультета последипломного образования Донецкого национального медицинского университета (ДНМУ) им. Горького, кандидат медицинских наук Алексей Григорьевич

Кудряшов. По представленным данным, на момент установления диагноза у 20% больных ПКР имеются отдаленные метастазы, а прогрессирование заболевания после

хирургического лечения в 50% случаев также проявляется развитием метастазов. Помимо прогноза, основанного на локализации метастазов, сотрудниками Донецкого противоракового центра совместно с кафедрой патологической анатомии ДНМУ им. М. Горького изучены гистологические факторы, влияющие на прогноз. Наиболее значимыми из них оказались дифференцировка опухоли, наличие в ней очагов некроза, инвазия в сосуды, эпителиально-мезенхимальная трансформация опухоли, а также степень иммуноклеточной инфильтрации в ее строме и на границе со здоровой тканью.

Исследования показали, что паллиативная нефрэктомия у больных с первично метастатическим ПКР (T1-4N0-3M1) позволяет рассчитывать на улучшение отдаленных результатов лечения по сравнению с консервативной терапией. В целом средняя продолжительность жизни больного при этом увеличивается в 2 раза и составляет 14,3±1,0 против 7,2±0,5 мес. Паллиативная нефрэктомия по сравнению с лучевой и/или иммунотерапией существенно улучшает отдаленные результаты при метастатическом поражении легких (18,2±1,2 против 8,7±0,9 мес), а также улучшает отдаленные результаты в случае как единичных, так и множественных метастазов в костной ткани. Но при метастатическом поражении нескольких органов и тканей при низкой дифференцировке опухоли, инвазии в сосуды и при эпителиально-мезенхимальной ее трансформации прогноз лечения является неблагоприятным и эффективность паллиативной нефрэктомии вызывает сомнения. Учет этих параметров позволит избавить многих пациентов от бесперспективных хирургических вмешательств.

Повышенное внимание на конференции было уделено возможностям применения таргетной терапии при раке почки. Онкологи всего мира связывают большие надежды с появлением на фармацевтическом рынке нового класса препаратов, избирательно воздействующих на рост опухолевых клеток. В отличие от классической химиотерапии применение таргетных препаратов практически не влияет на функционирование здоровых органов и тканей.



О роли таргетной терапии в лечении рака почки рассказал **заведующий отделом химиотерапии Львовского областного онкологического диспансера, доцент кафедры онкологии Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, кандидат медицинских наук Ярослав Васильевич Шпарик.**

Докладчик напомнил, что абсолютное большинство случаев злокачественных новообразований почки приходится на ПКР и сопровождается высоким риском развития метастазов. Запущенный рак почки в большинстве случаев остается инкурабельным, но существует ряд паллиативных методов (эмболизация, облучение, нефрэктомия), позволяющих увеличить продолжительность жизни больного (Н.Т. Cohen et al., 2005).

Как известно, ПКР минимально чувствителен к химиотерапии (83 клинических исследования продемонстрировали эффективность данного метода лишь в 6% случаев), а также проявляет относительную радиорезистентность. Иммунотерапия (ИЛ-2 и/или ИФН-α) применяется при ПКР, но имеет лишь относительную эффективность.

В данном контексте большие перспективы в лечении распространенного рака почки связывают с применением таргетной терапии, мишенями которой являются процессы и физиологические особенности, которые уникально повреждены в опухолевых клетках (рецепторы, мутантные гены, процессы ангиогенеза, изменение pH). При этом преимущество имеют препараты, действующие на максимальное число онкоспецифических мишеней. Большой интерес представляет сорафениб (Нексавар), который воздействует на мишени, участвующие в нескольких путях передачи внутриклеточных сигналов.

Как известно, для большинства светлоклеточных опухолей характерна мутация в гене VHL (von Hippel-Lindau), приводящая к его инактивации. В результате этого возникает стимуляция эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) и тромботического фактора роста (PDGF). Применение сорафениба блокирует рецепторы VEGFR-2 и VEGFR-3, а также PDGFR-β, c-KIT и Flt-3, активация которых в клетках эндотелия играет существенную роль в ключевых моментах ангиогенеза, таких как дифференцировка, пролиферация, миграция эндотелиоцитов.

Мутация генов Raf и Ras, кодирующих белки, задействованные в механизмах внутриклеточной передачи сигнала, приводит к повышению киназной активности. Следствием этого является гиперэкспрессия митогенактивируемой киназы и внеклеточной сигналируемой киназы (ERK), что приводит к прогрессирующему росту и пролиферации клеток, а также к угнетению процесса апоптоза. Сорафениб связывает Raf, блокируя киназную активность, что вызывает снижение активации ERK и блокаду роста и пролиферации опухолевых клеток. Эффективность применения

сорафениба при ПКР была убедительно продемонстрирована в исследовании TARGET (Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial; V. Escudier et al., 2007). Препарат может быть рекомендован в качестве 1-й линии терапии пациентам с неоперабельным местнораспространенным и диссеминированным ПКР групп хорошего и среднего прогноза MSKCC, а также как 2-я линия лечения при цитокинрефрактерных опухолях. Для сорафениба характерен удовлетворительный профиль толерантности; проявления токсичности терапии, как правило, имеют I и II степень тяжести и легко контролируются.



Научный сотрудник урологического отделения Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, кандидат медицинских наук Мария Игоревна Волкова представила концепцию дифференцированного подхода к оптимальному выбору таргетной терапии у пациентов с метастатическим ПКР. По ее словам, при распространенном РП в исследованиях

III фазы доказана эффективность 5 таргетных препаратов, для каждого из которых заявлена конкретная лечебная ниша. До их появления стандартом лечения метастатического ПКР считалась цитокинотерапия. Первым таргетным препаратом, который в декабре 2005 г. был зарегистрирован для применения у пациентов с метастатическим ПКР, стал Нексавар (сорафениб). Поэтому Нексавар в своем регистрационном исследовании использовался в качестве препарата 2-й линии. сорафениб (Нексавар) применяется при лечении опухолей, резистентных к иммунотерапии цитокинами (V. Escudier et al., 2007; R. Bukowski et al., 2007). Преимущества сорафениба по сравнению с другими таргетными препаратами обусловлены наиболее обширной панелью потенциальных мишеней для воздействия препарата.

В рандомизированном исследовании III фазы по применению сорафениба во 2-й линии терапии распространенного ПКР поздних стадий у пациентов низкого/умеренного риска по MSKCC (TARGET, n=903) продемонстрировано уменьшение размеров опухоли у 76% больных, принимавших препарат. Медиана выживаемости без прогрессирования в основной и контрольной группах составила 24 и 12 нед соответственно; исследование прекращено досрочно. Таким образом в TARGET убедительно доказано, что сорафениб достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость по сравнению с плацебо при цитокинрефрактерном ПКР. При этом сорафениб достоверно улучшил выживаемость без прогрессирования в группе как низкого, так и промежуточного риска (V. Escudier et al., 2007).



В регистрационное исследование TARGET включены пациенты только с ПКР без метастазов в головном мозге. Поэтому максимально полную информацию об эффективности и безопасности таргетных препаратов смогли обеспечить только исследования широкого доступа, куда было разрешено включать пациентов с неограниченным числом поражений, с метастазами в головном мозге а также с другими вариантами рака почки, в том числе саркоматоидным. Такими исследованиями стали европейское исследование EU-ARCCS и американское North American ARCCS (последнее включило беспрецедентное количество пациентов с ПКР поздних стадий – 1871).

По данным ARCCS, эффективность Нексавара оставалась высокой во всех возрастных группах, у больных с тяжелым общесоматическим статусом, у пациентов с другими (помимо ПКР) вариантами рака почки, включая саркоматоидный. Нексавар был эффективен при любой локализации метастазов. Хороший ответ на лечение отмечен у пациентов с мультиорганными метастазами и даже у больных с метастазами в головном мозге, среди которых суммарный ответ на лечение составил 60,7% при медиане наблюдения 7,4 мес. Таким образом, Нексавар оказался эффективным у значительно более широкой популяции пациентов, чем в других исследованиях II и III фазы.

Следует подчеркнуть, что ни один таргетный препарат не является универсальным и эффективным у всех больных

ПКР. Выбор эффективного и малотоксичного лечения при ПКР поздних стадий осложняется тем фактом, что если в одних случаях терапия позволяет увеличить продолжительность жизни, то в других – лишь ухудшает качество жизни, существенно не влияя на ее продолжительность. Назначение препарата только «подходящим» больным позволит увеличить пользу от лечения. Поэтому индивидуальная оценка каждого случая болезни – важнейшая составляющая выбора лечебного подхода. Факторами, влияющими на выбор терапии, являются характеристики опухоли (в том числе локализация, количество и гистологическое строение метастазов), оценка предшествующего лечения, а также индивидуальные характеристики больного (в том числе возраст). Группа риска MSKCC также существенно влияет на результаты лечения.

Следует отметить, что терапия сорафенибом эффективна у больных цитокинрефрактерным раком старше 70 лет и при этом не ассоциирована с высокой токсичностью. Интересно, что такие побочные эффекты препарата, как анорексия, зуд и ладонно-подошвенный синдром, встречаются у пациентов старческого возраста реже, чем у молодых больных.

Нексавар высокоэффективен и безопасен при метастатическом ПКР в качестве как 1-й, так и 2-й линии терапии после назначения цитокинотерапии или таргетных препаратов. Нексавар продемонстрировал эффективность у больных со всеми гистологическими вариантами рака почки, с метастазами в головном мозге, получавших терапию другими таргетными препаратами, а также в подгруппе больных в возрасте старше 65 лет, которые составляют основную группу больных метастатическим ПКР.

Основные организации, формирующие клинические рекомендации для онкологов, сходятся во мнении, что сорафениб может быть рекомендован при ПКР поздних стадий в качестве 1-й линии терапии, а также как 2-я линия при прогрессировании на фоне цитокинов и ингибиторов тирозинкиназ.



Профессор Аксель Мерсебургер (Германия) представил интересный доклад, посвященный возможностям последовательного применения таргетных препаратов в лечении ПКР. Принимая во внимание различие мишеней воздействия таргетных препаратов, их можно разделить на 2 группы: ингибиторы mTOR, блокирующие передачу сигнала по дистальной части пути PI3K/AKT, а также ингибиторы raf-киназы, блокирующие сигнальный путь ras/raf/MEK/MAPK (в том числе сорафениб, сунитиниб).

При анализе данных преимущественно рассматривались разные варианты чередования таргетных препаратов, которые имеют схожий, но не одинаковый механизм действия, поскольку спектры ингибируемых киназ совпадают не полностью. Так, сорафениб не только является ингибитором ангиогенеза, но и подавляет пролиферацию опухолевых клеток.

На сегодняшний день проанализированы результаты лечения более 600 пациентов. Наибольший интерес представляют данные ретроспективного исследования с участием 170 пациентов (C. Porta et al., 2009), в котором наибольший период выживаемости без прогрессирования отмечен при использовании в лечении больных ПКР последовательности сорафениб → сунитиниб. В настоящее время проводятся исследования, в которых сравнивается эффективность разных вариантов применения данных препаратов. Что касается ингибиторов mTOR, существуют данные об эффективности применения эверолимуса после терапии сорафенибом. В настоящее время эверолимус считается препаратом 3-й или даже 4-й линии после терапии сорафенибом.

Таким образом, последовательная терапия таргетными препаратами обнаруживает клиническую эффективность. Применение сорафениба не вызывает развития перекрестной резистентности к другим таргетным препаратам даже в том случае, когда применяемые последовательно препараты воздействуют на аналогичные мишени в клетке. При этом последовательная терапия является в настоящее время единственным способом преодоления резистентности. Кроме того, последовательная терапия не более токсична, чем лечение одним препаратом и дает шанс для достижения максимальной продолжительности периода стабилизации опухоли.

В последний день симпозиума делегаты приняли участие в заседании комиссии по стандартам лечения. Активно обсуждалась проблема недостаточной доступности введения в Украине остро и хронического гемодиализа у онкологических больных. В связи с этим поднимается вопрос о необходимости создания специализированного отделения гемодиализа на базе Национального института рака МЗ Украины, что позволит оказывать необходимую помощь таким больным в полном объеме.

Подготовила **Катерина Котенко**
Фото автора