

## СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ

Канд. мед. наук А. Ю. ВОРОПАЙ

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

**Рассмотрена проблема применения таргетных препаратов при метастатическом раке почки, назначение которых показано при неэффективности цитокинов. Отмечено, что выбор таргетного препарата основывается на критериях MSKCC и факторах визуализации опухолевого процесса (КТ, МРТ, УЗИ). Дополнительные критерии выбора таргетного препарата, а также контроля за лечением находятся на стадии разработки.**

*Ключевые слова: светлоклеточный рак почки, метастатический рак почки, таргетная терапия, циторедуктивная нефрэктомия.*

Опухоли почки составляют около 2% всех злокачественных новообразований у взрослых людей, что составляет около 208 000 новых случаев и 102 000 смертей в год во всем мире [1]. На долю только светлоклеточного рака почки приходится 60–80% случаев. Основной общепринятой лечебной тактикой локального почечно-клеточного рака (ПКР) является хирургическое лечение. В случаях диссеминированного рака ситуация намного сложнее. Пациенты с диссеминированным ПКР составляют около 30% всех больных с данной патологией. Применение токсичной химиотерапии не дает ожидаемого эффекта. Внедрение в клинику иммунотерапии в виде препаратов интерферона 2-α совместно с интерлейкином-2 малоэффективно и дает большое количество осложнений [1, 2]. Частичные ремиссии при назначении интерферонов 2-α, по данным ряда авторов, не превышали 7–8% случаев, и средняя выживаемость пациентов была не более 13 мес [3, 4].

В течение последних 5 лет тактика лечения больных с метастатическим раком почки значительно изменилась. Лечение цитокинами приводит к стабилизации болезни, к сожалению, только в ряде случаев. Назначение таргетных препаратов имеет обнадеживающие и перспективные результаты у пациентов с метастатическим ПКР (МПКР). Таким больным предлагается на первом этапе циторедуктивная нефрэктомия, которая сама по себе повышает медиану выживаемости пациентов с последующей иммунотерапией или лечением таргетными препаратами [3, 4].

Таргетные препараты условно можно разделить на две группы: ингибиторы рецепторов к тирозинкиназам (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб и акситиниб) и блокаторы рипамицина млекопитающих mTOR (темсиролимус и эверолимус), а также еще один тип препаратов — анти-VEGF моноклональное антитело (бевацизумаб). Согласно литературным данным, таргетные препараты можно комбинировать с цитокинами для повышения эффективности лечения. Так, назначение

бевацизумаба в дозировке 10 мг/кг массы тела с интервалом в 2 нед совместно с цитокинами повышает уровень позитивного ответа на лечение с 13 до 30%. Однако чаще всего таргетная терапия назначается после неудачного применения цитокинов [3–5]. В ряде случаев токсическое воздействие таргетных препаратов не позволяет применять их длительно [1, 2, 5]. Так, бевацизумаб может вызывать артериальную гипертензию, протеинурию, перфорацию кишечника, ишемические атаки и повышенную кровоточивость. При приеме сунитиниба возможны усталость, ладонно-подошвенный синдром, диарея, воспаление слизистой оболочки, гипертония, гипотиреоз, явления кардиотоксичности. У пациентов, принимающих сорафениб, побочные реакции схожи с сунитинибом, однако синдром со стороны рук и ног наблюдается чаще, а кардиотоксичность и усталость — реже [1, 4]. Для пазопаниба наиболее характерны изменения со стороны системы кроветворения (тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, лимфоцитопения), артериальная гипертензия, гипотиреоз, транзиторные ишемические атаки, перфорация кишечника, нарушение функции печени и почек. Прием эверолимуса может приводить к нарушениям системы кроветворения, гипертензии, венозным тромбозам, стоматиту, пневмонитам, нарушениям функции печени с явлениями холестаза. Поэтому пациентов для таргетной терапии следует тщательно отбирать и проводить контроль клинических и биохимических показателей как минимум раз в две недели [1, 4, 5].

Были предложены критерии отбора пациентов с МПКР согласно MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center). Прежде всего гистологический фактор — наличие светлоклеточного рака почки. Применение таргетной терапии при других гистологических видах опухолей почек еще мало изучено. Существует ряд основных критериев выбора схем лечения, которые включают: статус по Карнофскому (менее 80%), уровень гемоглобина ниже минимального нормального значения,

высокий уровень лактатдегидрогеназы (более чем в 1,5 раза выше нормы), высокий уровень кальция крови (более 10 мг/дл), отсутствие предшествующей нефрэктомии, три и более метастатических очага. Пациентов, у которых нет ни одного из вышеперечисленных факторов, относят к благоприятной по риску группе, больных с 1–2 факторами – к группе промежуточного риска, 3 и более факторами – к группе неблагоприятного прогноза. С учетом этих категорий риска назначается схема лечения МПКР [4, 6].

Основываясь на последних данных, препаратом первой линии при светлоклеточном МПКР может быть сунитиниб, который эффективен также у пациентов с неблагоприятным прогнозом по критериям MSKCC [3, 6]. При непереносимости сунитиниба препаратом первой линии является пазопаниб. Согласно критериям MSKCC, пазопаниб может назначаться в группах благоприятного прогноза и промежуточного риска. В случаях неблагоприятного прогноза в качестве первой линии могут применяться бевацизумаб совместно с интерфероном- $\alpha$  или же темсиролимус. Сорафениб предпочтителен в группе пациентов с благоприятным прогнозом или в группе умеренного риска и показан в тех случаях, когда цитокиновая терапия была неуспешной [2, 6].

У пациентов с локализованными легочными метастазами без первичной опухоли (после циторедуктивной операции), которые имеют индекс Карнофского более 80%, обычно хороший прогноз. В качестве первой линии терапии им показаны интерфероны, которые могут приводить к длительным ремиссиям заболевания. Назначение интерферонов подкрепляется применением бевацизумаба, который значительно повышает эффективность лечения [3, 5, 6].

В случаях выявления потенциально резектабельной первичной опухоли почки с солитарными метастазами больным рекомендуется циторедуктивная нефрэктомия, иногда с выполнением метастазэктомии, что значительно повышает общую выживаемость [2, 6, 7]. При назначении таргетных препаратов у пациентов может наблюдаться регрессия как первичной опухоли, так и метастатических очагов. Однако описаны случаи, когда таргетная терапия дает только регрессию метастазов и практически не влияет на первичную опухоль, тогда для хирурга очень важно не пропустить момент для выполнения циторедуктивной нефрэктомии [4, 7].

При неэффективности терапии первой линии, если назначались ингибиторы рецепторов к тирозинкиназам, в качестве второй линии применяется эверолимус. При неэффективности цитокиновой терапии возможно использование сунитиниба, сорафениниба или пазопаниба. Правильный подбор таргетных препаратов обычно вызывает стабилизацию или регрессию заболевания [3, 4]. Возможно возникновение некроза опухоли, который может симулировать ее прогрессирование по данным компьютерной томографии (КТ) или

магниторезонансной томографии (МРТ). Многочисленными исследованиями уже доказано отсутствие перекрестной резистентности к таргетным препаратам как в пределах группы ингибиторов тирозинкиназ, так и в группе блокаторов mTOR [3, 4]. А это означает, что при отсутствии эффективности одного препарата можно получить хороший результат от другого из той же группы.

В литературе встречаются сообщения о комбинированном применении VEGF и mTOR-ингибиторов. И хотя при этом их токсичность может возрастать, исследования продемонстрировали удовлетворительную переносимость пациентами совместного применения эверолимуса и бевацезумаба как для первой, так и для второй линии терапии при МПКР [1, 2, 4]. Сообщается об эффективности комбинации эверолимуса и бевацезумаба в качестве терапии второй линии после лечения одним из ингибиторов тирозинкиназ (сунитинибом или сорафенибом). В настоящее время проводятся многоцентровые исследования, касающиеся сравнительной оценки эффективности назначения бевацезумаба в отдельности, бевацезумаба в комбинации с темсиролимусом, бевацезумаба с сорафенибом и темсиролимуса с сорафенибом, однако они еще не завершены [5, 7].

Согласно литературными данными, проводились исследования использования сунитиниба в неoadьювантном режиме у больных с нерезектабельными первичными опухолями почек с или без отдаленных метастазов. Больным предлагались два цикла сунитиниба неoadьювантно для уменьшения опухолевого процесса, в случае позитивного ответа это позволяло в дальнейшем провести оперативное лечение. Полученные результаты указывают на возможность применения таргетных агентов в неoadьювантном режиме [3, 4]. Однако, не следует забывать, что неoadьювантная таргетная терапия – «пробное» лечение, которое может не дать эффекта. По мнению большинства авторов, наиболее приемлемо проводить циторедуктивную нефрэктомию с последующей таргетной терапией [2, 4].

В настоящее время на стадии разработки находятся дополнительные критерии контроля за изменениями на фоне лекарственного лечения, которые могут быть зафиксированы при проведении КТ с контрастным усилением, динамической МРТ с контрастным усилением, динамической ультразвукографии с контрастированием и позитронно-эмиссионной томографии. Биомаркеры – карбоангидраза IX (CAIX), плазматический уровень VEGF, гипоксией индуцированный фактор-2 $\alpha$  (HIF-2 $\alpha$ ), экспрессия фосфо-S6 и фосфо-AKT – были зарегистрированы в качестве возможных прогностических маркеров эффективности высоких доз интерлейкина-2 (IL-2), ингибиторов тирозинкиназ или ингибиторов mTOR. Исследование современных подходов к лечению метастатического почечно-клеточного рака позволило сделать следующие выводы.

1. Внедрение таргетной терапии метастатического почечно-клеточного рака значительно повысило эффективность лечения данной категории больных.

2. Остается пока неясным, как правильно подобрать таргетный препарат.

3. Недостаточно информации о возможности применения таргетных препаратов при несветло-клеточном раке почки.

4. Вопросы совместного применения двух таргетных препаратов, их дозировки и длительность лечения дискутируются.

5. Необходимы разработка новых критериев подбора пациентов для таргетной терапии (наряду с критериями MSKCC), а также визуализации ее воздействия (с помощью КТ, МРТ, динамического УЗИ, ПЭТ), выделение дополнительных маркеров эффективности лечения таргетными препаратами.

#### Список литературы

1. Preoperative tyrosine kinase inhibition as an adjunct to debulking nephrectomy / C. Amin, E. Wallen, R. S. Pruthi [et al.] // *Urology*.— 2008.— Vol. 72.— P. 864–868.
2. Progression of a caval vein thrombus in two patients with primary renal cell carcinoma on pretreatment with sunitinib / A. Bex, A. A. Van der Veldt, C. Blanc [et al.] // *Acta oncol.*— 2010.— Vol. 49.— P. 520–523.
3. Neoadjuvant sunitinib for surgically complex advanced renal cell cancer doubtful resectability: initial experience with downsizing to reconsider cytoreductive surgery / A. Bex, A. A. Van der Veldt, C. Blanc [et al.] // *World J. Urol.*— 2009.— Vol. 27.— P. 533–539.
4. *Biswas S.* Cytoreductive nephrectomy in metastatic clear-cell renal cell carcinoma: perspectives in the tyrosine kinase inhibitors era / S. Biswas, J. Kelly, T. Eisen // *Oncologist*.— 2009.— Vol. 14.— P. 52–59.
5. Phase II trial of bevacizumab and everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma / J. D. Heisworth, D. R. Spigel, H. A. Burris [et al.] // *J. Clin. Oncol.*— 2010.— Vol. 28.— P. 2131–2136.
6. Immunotherapy for advanced renal cell cancer / C. Coppin, F. Perzolt, A. Awa [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2005.— 1: CD001425.
7. Bevacizumab plus interferon alfa 2- $\alpha$  for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized, double-blind phase III trial / B. Escudier, A. Pluzanska, P. Koralevski [et al.] // *Lancet*.— 2007.— Vol. 370.— P. 2103–2111.

### СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ МЕТАСТАТИЧНОГО РАКУ НИРКИ

А. Ю. ВОРОПАЙ

**Розглянуто проблему застосування таргетних препаратів при метастатичному раку нирки, призначення яких показано за неефективності цитокінів. Зазначено, що вибір таргетного препарату ґрунтується на критеріях MSKCC та факторах візуалізації пухлинного процесу (КТ, МРТ, УЗД). Додаткові критерії вибору таргетного препарату, а також контролю за лікуванням перебувають на стадії розробки.**

*Ключові слова:* світлоклітинний рак нирки, метастатичний рак нирки, таргетна терапія, циторе-дуктивна нефрэктомія.

### CONTEMPORARY VIEWS ON THE PROBLEM OF METASTATIC KIDNEY CANCER

A. Yu. VOROPAY

**The problem of the use of target drugs in metastatic renal cancer, administration of which is indicated at cytokine ineffectiveness, is discussed. It was noted that the choice of target drug is based on MSKCC criteria and factors of tumor process imaging (CT, MRI, ultrasonography). Additional selection criteria for a target drug as well as treatment control are under development.**

*Key words:* clear-cell kidney cancer, metastatic kidney cancer, target therapy, cytoreductive nephrectomy.

Поступила 05.12.2013