

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Красноярский государственный медицинский университет имени
профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой

Д.м.н., профессор Зуков Руслан Александрович

Реферат на тему:

Лечение почечно-клеточного рака

Выполнил:

Клинический ординатор

Борисов Александр Викторович

Проверил:

Кафедральный руководитель ординатора

К.м.н., доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Красноярск 2020

Содержание:

1. Краткая информация
2. Диагностика
3. Лечение
4. Список литературы

Краткая информация

Определение

Рак паренхимы почки (почечно-клеточный рак, далее – ПКР) – группа злокачественных новообразований почки, развивающихся из эпителия проксимальных канальцев или собирательных трубочек.

Этиология

Этиология рака почки неоднородна. Доказано увеличение риска развития ПКР по мере увеличения массы тела и возраста. Предположительными факторами риска заболевания являются курение и артериальная гипертензия (далее – АГ). Описан ряд наследственных вариантов рака почки. Наиболее распространенным из них является ПКР, ассоциированный с болезнью фон Гиппеля–Линдау (VHL) и обусловленный аутосомно-доминантной герминальной мутацией гена VHL, расположенного на коротком плече хромосомы 3 (локус 3p25–26), приводящей к развитию светлоклеточного ПКР (сПКР) и ряда других пролиферативных сосудистых поражений

Эпидемиология

Рак почки занимает 14-е место по заболеваемости среди злокачественных опухолей. В 2018 г. во всем мире зарегистрировано около 400 тыс. новых случаев ПКР. Наиболее высокая заболеваемость раком почки зарегистрирована в Беларуси, Латвии и Литве, наименьшая – в Австралии, Бельгии и Сингапуре.

В России в структуре злокачественных новообразований ПКР составляет 4,0 % (4,8 % в мужской, 3,4 % в женской популяции). В 2017 г. в России было зарегистрировано 13 556 новых случаев рака почки, стандартизованный показатель заболеваемости достиг 16,9 на 100 тыс. населения. Прирост заболеваемости за период с 2007 по 2017 г. составил 24,1 %.¹

¹ Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.

За 2017 г. от рака почки в России умерли 5180 пациентов, смертность составила 5,71 на 100 тыс. населения. Смертность от ПКР за период с 2007 по 2017 г. снизилась на 1,5 % (динамика показателя статистически незначима).

Стадирование

Стадирование рака почки осуществляется в соответствии с классификацией TNM UICC 8-го пересмотра (2017 г.).²

T – первичная опухоль

Критерий T:

- T_x – первичная опухоль не может быть оценена.
- T₀ – нет подтверждений наличия первичной опухоли.
- T₁ – опухоль ≤ 7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки:
 - о T_{1a} – опухоль ≤ 4 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки;
 - о T_{1b} – опухоль > 4 см, но ≤ 7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки.
- T₂ – опухоль ≥ 7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки:
 - о T_{2a} – опухоль > 7 см, но ≤ 10 см, не выходит за пределы почки;
 - о T_{2b} – опухоль > 10 см, но не выходит за пределы почки.
- T₃ – опухоль распространяется в крупные вены или паранефральную клетчатку, но не в ипсилатеральный надпочечник или за пределы фасции Героты:
 - о T_{3a} – опухоль распространяется на почечную вену или сегментарные ветви почечной вены либо опухоль прорастает в периренальные ткани и/или клетчатку почечного синуса (в клетчатку, окружающую почечную лоханку), но не выходит за пределы фасции Героты;

² Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Версия 2019. Доступно по: <https://mkb-10.com/>.

- о Т3b – опухоль макроскопически распространяется в нижнюю полую вену (далее – НПВ) ниже уровня диафрагмы;
- о Т3с – опухоль макроскопически распространяется в НПВ выше уровня диафрагмы или прорастает стенку НПВ.
- Т4 – опухоль распространяется за пределы фасции Героты (включая врастание в ипсилатеральный надпочечник).

N – регионарные лимфатические узлы (далее – ЛУ)

- Nx – регионарные ЛУ не могут быть оценены.
- N0 – отсутствие метастазов в регионарных ЛУ.
- N1 – метастазы в регионарных ЛУ.

M – отдаленные метастазы

- Mx – отдаленные метастазы не могут быть оценены.
- M0 – отсутствие отдаленных метастазов.
- M1 – отдаленные метастазы.

Стадия	Категория Т	Категория N	Категория M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV	T4	N любое	M0
	T любое	N2	M0
	T любое	N любое	M1

Диагностика

Целью обследования при ПКР является оценка локализации и распространённости процесса. Стандартным методом обследования с целью диагностики и стадирования ПКР является спиральная КТ забрюшинного пространства, брюшной и грудной полостей с в / в контрастированием. При наличии симптомов, подозрительных в отношении метастатического поражения костей, выполняется скintiграфия костей скелета с последующим рентгенологическим или МРТ-контролем зон повышенного накопления РФП. Пациентам с общемозговыми и/или очаговыми неврологическими симптомами показано МРТ головного мозга. Диагностическая эффективность ПЭТ-КТ при ПКР не изучена, метод не рекомендуется к применению в рутинной клинической практике в виду его не высокой чувствительности при данном заболевании.

Морфологическую верификацию первичного образования или отдалённых метастазов выполняют с целью установления гистологического варианта опухоли перед назначением системной противоопухолевой терапии, а также перед применением аблятивных методов лечения или динамического наблюдения в отношении больных с небольшими размерами первичного образования.

Лечение

Клинически локализованные и местно-распространённые стадии заболевания (T1–4N0–2M0)

Основным методом лечения при клинически локализованном и местно-распространённом ПКР (сT1–4N0 / +M0) является хирургический метод. Стандартным подходом при клинически локализованном ПКР (сT1–2) является резекция почки. Нефрэктомия выполняется пациентам с опухолями сT1–2, локализация и размеры которых делают выполнение органосохраняющего лечения технически невозможным, а также для больных ПКР сT3–4. Лимфодиссекция при клинически негативных лимфоузлах (сN0) не является обязательной. При наличии увеличенных забрюшинных лимфоузлов (сN1–2) выполняется расширенная лимфодиссекция. Аблятивные методы в стандарты лечения ПКР не входят и могут рассматриваться как альтернатива хирургическому лечению наряду с динамическим наблюдением при малых периферически расположенных опухолях почки у больных с крайне высоким операционным риском. После хирургического лечения 10-летняя выживаемость больных в зависимости от стадии варьирует от 30 % до 85 %. После радикального хирургического лечения вне зависимости от стадии адъювантная лекарственная и/или ЛТ не проводятся, поскольку не способствуют улучшению общей выживаемости больных.

Диссеминированная стадия (M1)

Выполнение циторедуктивной (паллиативной) нефрэктомии до начала таргетной терапии показано больным группы хорошего прогноза (по IMDC или MSKCC) с потенциально резектабельной первичной опухолью, которые способны перенести хирургическое вмешательство. В группах промежуточного и неблагоприятного прогноза циторедуктивная нефрэктомия, выполненная до начала таргетной терапии, не улучшает показатели общей выживаемости и может выполняться только пациентам с наличием не более 3-х факторов риска по шкале IMDC. Выполнение циторедуктивной нефрэктомии

возможно при угрожающих жизни состояниях, связанных с наличием первичной опухоли (гематурия, токсико-анемический синдром и др.).

Радикальное удаление солитарных и единичных метастазов может рассматриваться в качестве возможного лечебного подхода у отдельных больных ПКР с благоприятным прогнозом по критериям IMDC и индолентным течением болезни. Адъювантная терапия после радикального хирургического удаления метастазов не улучшает результаты лечения и её проведение не показано.

Лучевая терапия может быть использована с паллиативной целью при наличии болевого синдрома при метастатическом поражении костей.

В настоящее время для клинического использования рекомендованы следующие препараты: сорафениб, сунитиниб, темсиролимус, бевацизумаб в комбинации с ИФНа, пазопаниб, акситиниб, ленватиниб в комбинации с эверолимусом, ниволумаб или комбинация ниволумаба с ипилимумабом.

Препарат	Группа	Режим лечения
Сунитиниб	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1–3, PDGFR, c-KIT, FLT-3	50 мг/сут. внутрь 1–4 нед., 2 нед. перерыв или 50 мг/сут. внутрь 1–2 нед., 1 нед. перерыв ¹
Сорафениб	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-2, RAF-киназы, c-KIT	800 мг/сут. внутрь ежедневно
Темсиролимус	Ингибитор m-TOR	25 мг в/в 1 раз в нед.
Эверолимус	Ингибитор m-TOR	10 мг/сут. внутрь ежедневно
Пазопаниб	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1–3, c-KIT, PDGFR	800 мг/сут. внутрь ежедневно
Акситиниб ²	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1–3	5 мг × 2 раза/сут. внутрь ежедневно
Бевацизумаб + ИФН-α	Анти-VEGFR МКА	Бевацизумаб 10 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед. + ИФН-α 3–6 млн. Ед. п/к 3 раза в нед.
Ниволумаб	Анти-PD-1 МКА	Ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 2 нед.
Ниволумаб + ипилимумаб ³	Комбинация анти-PD-1 и анти-CTLA МКА	Ниволумаб 3 мг/кг в/в + ипилимумаб 1 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. 4 введения, далее — монотерапия ниволумабом 3 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед.

В качестве терапии I линии при любом прогнозе целесообразно использовать следующие таргетные препараты: сунитиниб, пазопаниб, бевацизумаб + ИФН α. Для пациентов с промежуточным или неблагоприятным прогнозом возможно назначение комбинации ниволумаб + ипилимумаб (по решению врачебной комиссии). При использовании данной комбинации частота

иммуноопосредованных нежелательных явлений (3–4 ст.) увеличивается до 46 %. Темсиrolimus назначается только больным с неблагоприятным прогнозом.

При прогрессировании заболевания после терапии ингибиторами тирозинкиназ (сунитинибом, сорафенибом, пазопанибом) рекомендовано назначение следующих препаратов:

- ниволумаб
- акситиниб
- ленватиниб + эверолимус.

Частота нежелательных явлений 3–4 ст. при использовании комбинации «ленватиниб + эверолимус» может достигать 30 % и требует тщательного мониторинга переносимости терапии.

При прогрессировании заболевания после терапии ИНФ-α или использования комбинации «бевацизумаб + ИНФ-α» возможно назначение ингибиторов тирозинкиназ (пазопаниб, сунитиниб, акситиниб, сорафениб).

Эффективность терапии оценивается каждые 2–3 мес. от начала лечения или раньше в случае появления клинических признаков прогрессирования заболевания.³

³ Носов Д. А., Алексеев Б. Я., Волкова М. И., Гладков О. А., Попов А. М., Харкевич Г. Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO, 2020 (том 10)

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.
2. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Версия 2019. Доступно по: <https://mkb-10.com/>.
3. Носов Д.А., Алексеев Б.Я., Волкова М.И., Гладков О.А., Попов А.М., Харкевич Г.Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO, 2020 (том 10)