

## Роль паллиативной нефрэктомии в лечении диссеминированного рака почки в эру таргетной терапии

М.И. ВОЛКОВА, А.В. КЛИМОВ

ФГБУ РОНЦ им. Блохина РАМН, Москва

В настоящее время стандартным подходом к ведению больных диссеминированным раком почки является таргетная терапия. Паллиативная нефрэктомия по-прежнему остается общепринятым методом, применяющимся в лечении данной категории больных. Результаты двух рандомизированных исследований свидетельствуют об увеличении общей выживаемости оперированных пациентов, получавших лечение цитокинами, по сравнению с больными, которым назначалась только иммунотерапия. В ретроспективных сериях получены данные о преимуществе общей выживаемости при использовании таргетной терапии в сочетании с паллиативной нефрэктомией. Оптимальные сроки удаления первичной опухоли (до системного лечения или после курса индукции таргетными агентами) неизвестны. Окончательный ответ на вопрос о целесообразности циторедуктивных хирургических вмешательств в эру таргетного лечения будет получен после завершения рандомизированных исследований CARMENA и SURTIME.

**Ключевые слова:** диссеминированный рак почки, паллиативная нефрэктомия, таргетная терапия.

Появление препаратов, блокирующих ангиогенез и mTOR-зависимый путь внутриклеточной передачи сигнала, существенно улучшило прогноз больных диссеминированным раком почки [1-4]. В настоящее время паллиативная нефрэктомия остается стандартом лечения данной категории пациентов. Основанием для этого являются результаты двух рандомизированных исследований, сравнивавших нефрэктомию с последующей иммунотерапией и только иммунотерапией [5,6]. В данных протоколах было продемонстрировано достоверное увеличение медианы общей выживаемости оперированных больных на 6 месяцев по сравнению с пациентами, получавшими только цитокиновую терапию. Однако не ясно сохранится ли это преимущество при использовании таргетных агентов. Практически все пациенты, получавшие лечение в рамках исследований эффективности таргетных препаратов, были подвергнуты паллиативной нефрэктомии [1-4]. В настоящее время доказательной базы, оправдывающей применение циторедуктивных вмешательств при планировании таргетного лечения диссеминированного рака почки, фактически нет.

Существует ряд теоретических выкладок, свидетельствующих о возможном отсутствии пользы циторедуктивных операций при использовании антиангиогенных или анти mTOR-агентов. В отличие от цитокинов таргетные препараты способны

контролировать все проявления почечно-клеточного рака, включая первичную опухоль. В связи с этим можно предположить, что циторедуктивная операция, ассоциированная с риском осложнений и смерти, не нужна пациентам, которым планируется таргетная терапия. Более того, увеличение времени до начала лекарственного лечения, обусловленное наличием периоперационного периода, теоретически может привести к прогрессированию опухолевого процесса

Тем не менее, получены ретроспективные данные, свидетельствующие об увеличении выживаемости у больных диссеминированным раком почки, подвергнутых паллиативной нефрэктомии (медиана 19,8 и 9,4 месяца соответственно,  $p < 0,0001$ ) [7]. Весьма важен факт отсутствия преимуществ циторедуктивной операции у больных группы плохого прогноза по классификации Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). Дальнейшие ретроспективные исследования показали, что наилучшие результаты комбинированного лечения достигаются у пациентов, у которых удаленное новообразование представляло собой наибольший массив опухоли в организме [8]. Все эти ретроспективные данные говорят о том, что нефрэктомия может играть существенную роль в улучшении прогноза отобранных больных.

Для того, чтобы ответить на вопрос о целесообразности паллиативной нефрэктомии в

эру таргетной терапии в настоящее время проводится интернациональное проспективное рандомизированное исследование (CARMENA: NCT00930033). В рамках данного протокола больных диссеминированным светлоклеточным раком почки с хорошим соматическим статусом (ECOG PS 0 или 1) рандомизируют на нефрэктомии с последующим лечением сунитинибом или 2) проводят лечение только сунитинибом. В группе лекарственного лечения допускается выполнение нефрэктомии в дальнейшем, при появлении симптомов, обусловленных первичной опухолью. Первичной целью исследования является общая выживаемость. Планируется включение в протокол 1000 пациентов. Результаты ожидаются в 2016 году.

Существует еще один подход к паллиативному лечению больных раком почки с неудаленной первичной опухолью, заключающийся в проведении таргетной терапии с последующим хирургическим вмешательством [9-11]. В данном аспекте изучались сунитиниб, сорафениб и бевацизумаб. Проводится исследование пазопаниба в неоадьювантном режиме. Теоретически существует ряд преимуществ и недостатков использования таргетной терапии до паллиативной нефрэктомии. С одной стороны, системная терапия начинается незамедлительно, без задержки, обусловленной планированием, выполнением хирургического вмешательства и выздоровлением после операции. Кроме того, таргетные агенты способны уменьшить размеры первичной опухоли, несколько облегчая ее удаление. Три исследования II фазы продемонстрировали умерен-

ное уменьшение новообразований почки в ответ на антиангиогенное лечение (2-6% по критериям RECIST) [9-11] (таблица 1). Хотя случаев прогрессирования потенциально удалимых опухолей в неоперабельные формы рака почки на фоне неоадьювантного лечения зарегистрировано не было, медиана степени редукции размеров первичной опухоли после 12-18 недель лечения сунитинибом составила только 14%. Более того, отмечено замедление заживления операционной раны (с 12% до 18%), а также выраженный фиброз тканей забрюшинного пространства, затрудняющий хирургическое вмешательство. Таким образом, несмотря на то, что нефрэктомия после таргетной терапии представляется относительно безопасной, а ее результаты - сопоставимыми с историческим контролем, не складывается впечатление о том, что неоадьювантное лечение делает паллиативные вмешательства технически легче, а их переносимость выше.

Еще одним преимуществом неоадьювантной терапии является селекция больных раком почки, первично рефрактерных к таргетному лечению первой линии. Это позволяет относительно своевременно перейти к агентам второй линии, не теряя время на нефрэктомии [9]. С другой стороны, удаление первичной опухоли само по себе способно привести к усилению ответа на системное лечение, снижая, таким образом, долю пациентов с первично резистентными опухолями. Объем проспективно полученной информации, касающейся этого вопроса, ограничен. Частота первичной резистентности рака почки к таргетной терапии составляет около 17%, однако

**Таблица 1. Неоадьювантная таргетная терапия у больных диссеминированным раком почки, ранее не получавших лечение.**

Автор	Cowey et al. [9]	Powles et al. [10]	Jonasch et al [11]
Число больных	30	66	50
Агент	Сорафениб	Сунитиниб	Бевацизумаб+/- эрлотиниб
Длительность лечения, недели	1-8	12-16	8
Уменьшение опухоли почки, медиана, %	9,6	14,5	5
Длительность госпитализации, дни	Лапароскопическая - 3,7 Открытая - 7,5	7	5
Кровопотеря, медиана, мл	Лапароскопическая - 150 Открытая - 950	725	400
Операционная летальность	0	1 (2%)	2 (4%)
Длительность операции, медиана, мин	Лапароскопическая - 135 Открытая - 185	189	165
Тяжелые осложнения (Clavien-Dindo III-IV)	Нет данных	4 (11%)	Нет данных

эти данные требуют уточнения [9]. Тем не менее, инициация лекарственного лечения до операции может облегчить селекцию кандидатов для паллиативной нефрэктомии.

Одним из неприятных аспектов выполнения нефрэктомии после неoadъювантной таргетной терапии является риск прогрессирования во время перерыва в системном лечении. По данным Powles T. et al. (2011), частота прогрессирования в течение периоперационного периода, по критериям RECIST, составляет 33% [9]. Однако для предотвращения замедления заживления операционной раны перерыв необходим. Как правило, рекомендуют отмену таргетных препаратов за 2 дня до и в течение 14 дней после нефрэктомии. Влияние прогрессирования на фоне отмены терапии на прогноз не изучено. В 70% случаев у пациентов с прогрессированием во время вынужденного перерыва в дальнейшем регистрируют стабилизацию опухолевого процесса на фоне возобновления таргетной терапии после операции. Надо отметить, что известен факт возможности прогрессирования во время 2-недельных прерывов в терапии сунитинибом, не влияющего на общий прогноз заболевания. Не исключено, что клиническое значение прогрессирования рака почки во время периоперационного периода также минимально.

Для подтверждения целесообразности назначения неoadъювантной таргетной терапии кандидатам для паллиативной операции в настоящее время иницировано рандомизированное исследование III фазы, сравнивающее немедленную и отсроченную паллиативную нефрэктомию (EORTC 30073, SURTIME). Больные группы исследования получают 3 цикла терапии сунитинибом до нефрэктомии. Первичной целью данного протокола является беспрогрессивная выживаемость. Кроме того, проводится изучение тканей и сывороток в отношении потенциальных молекулярных маркеров ответа на антиангиогенную терапию.

Таким образом, в настоящее время не получено весомых доказательств, свидетельствующих о необходимости выполнения паллиативной нефрэктомии кандидатам для таргетного лечения диссеминированного рака почки. По ретроспективным данным циторедуктивные операции увеличивают общую выживаемость больных групп хорошего и промежуточного прогноза MSKCC. Не исключено, что назначение таргетной терапии до паллиативного вмешательства позволит проводить более адекватную селекцию больных, нуждающихся в нефрэктомии. Оконча-

тельные ответы на эти вопросы будут получены после завершения рандомизированных исследований CARMENA и SURTIME.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Words of Wisdom. Re: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(22):2271-2281.
2. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):115-124.
3. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008;372(9637):449-456.
4. Sternberg C, Szczylik E, Lee PV, et al. A randomized, double-blind phase III study of pazopanib in treatment-naïve and cytokine-pretreated patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol.* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 5021<sup>^</sup>)
5. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(23):1655-1659.
6. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: A randomised trial. *Lancet.* 2001;358(9286):966-970.
7. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol.* 2011;185(1):60-66.
8. Barbastefano J, Garcia JA, Elson P, et al. Association of percentage of tumour burden removed with debulking nephrectomy and progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *BJU Int.* 2010;106(9):1266-1269.
9. Powles T, Blank C, Chowdhury S, et al. The outcome of patients treated with sunitinib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *Eur Urol.* 2011;60(3):448-454.
10. Cowey CL, Amin C, Pruthi RS, et al. Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(9):1502-1507.
11. Jonasch E, Wood CG, Matin SF, et al. Phase II presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(25):4076-4081
12. Escudier B. Benefit of cytoreductive nephrectomy in metastatic RCC: do we learn from retrospective studies and small prospective studies? *Ann Oncol.* 2011;22(5):995-996