

НЕОАД'ЮВАНТНА ТАРГЕТНА ТЕРАПІЯ ПРИ НИРКОВОКЛІТИННОМУ РАКУ

Е. О. Стаховський, О. А. Войленко, О. Е. Стаховський, Ю. В. Вітрук,
П. С. Вукалович, О. А. Кононенко

Національний інститут раку, м. Київ

NEOADJUVANT TARGET THERAPY IN A RENAL-CELL CANCER

E. O. Stakhovskiy, O. A. Voylenko, O. E. Stakhovskiy, Yu. V. Vitruk,
P. S. Vukalovych, O. A. Kononenko

Нирковоклітинний рак (НКР) посідає 8-ме місце в структурі онкологічних захворювань, частота його виявлення становить 3 — 4% в структурі усіх злоякісних захворювань і 95% — всіх пухлин нирки [1]. В країнах Європейського Союзу у 2012 р. захворюваність становила до 85 на 100 тис. населення, смертність — 35 на 100 тис. населення [2].

Незважаючи на можливості ранньої діагностики, завдяки широкому використанню візуальних методів оцінки пухлини (УЗД, МРТ, КТ), захворюваність на НКР має тенденцію до збільшення щороку, при цьому майже у 20 — 30% пацієнтів під час первинної діагностики пухлини нирки виявляють метастази [3, 4].

В останні роки тактика лікування НКР кардинально змінилась. Ще кілька років тому радикальна нефрэктомія була єдиним методом лікування хворих з приводу пухлин нирки. Сьогодні широко використовують органозберігальне лікування — резекцію нирки з пухлиною, що забезпечує задовільні не тільки онкологічні, а й функціональні результати, покращує показники виживання хворих за локалізованого НКР [5]. Застосування НАТТ сприяло значному збільшенню тривалості життя хворих за поширеного та метастатичного НКР. Встановлено, що використання таргетних препаратів у лікуванні НКР не тільки впливає на метастатичні вогнища, а й забезпечує зменшення первинної пухлини нирки, що обґрунтовує доцільність їх призначення в неoad'ювантному режимі. Проведення НАТТ при НКР

Реферат

Обстежені 30 пацієнтів (32 пухлини), яким перед оперативним втручанням з приводу нирковоклітинного раку (НКР) проведена неoad'ювантна таргетна терапія (НАТТ). У 19 (66,7%) з них застосований пазопаніб (800 мг всередину 1 раз на добу протягом 2 міс), у 10 (33,3%) — сунітиніб (50 мг усередину 1 раз на добу протягом 28 днів, перерва 14 днів, повторний курс — 28 днів). Показаннями до проведення НАТТ були у 7 (21,9%) хворих — місцево—поширений НКР з метою локалізації пухлини та можливості подальшого виконання радикального хірургічного втручання, у 25 (78,1%) — зменшення пухлини та можливості проведення органозберігального лікування. Проведення НАТТ у хворих з приводу НКР забезпечило зменшення первинного патологічного вогнища у 90% спостережень, часткову регресію за критеріями RECIST — у 28,1%. Зменшення пухлини у середньому на (22,9 ± 17,8)% дозволило здійснити резекцію нирки у 75% спостережень локалізованого НКР за умови збереження достатньої кількості функціонуючої паренхіми нирки.

Ключові слова: нирковоклітинний рак; неoad'ювантна таргетна терапія; регресія пухлини за критеріями RECIST; резекція нирки.

Abstract

There were observed 30 patients (32 tumors), to whom preoperatively for renal-cell cancer (RCC) a neoadjuvant target therapy (NATTH) was conducted. In 19 (66.7%) of them a pazopanib (800 mg per os once a day through 2 mo) was applied, and in 10 (33.3%) — sunitinib (50 mg per os once a day through 28 days, the gap — 14 days, repeated course — 28 days). The indications for the NATTH conduction were: in 7 (21.9%) patients — a locally—spread RCC with the objective to localize a tumor and to search a further possibility of radical surgical intervention performance, and in 25 (78.1%) — the tumor reduction and searching possibility of the organpreserving treatment conduction. The NATTH conduction in the patients, suffering RCC, have guaranteed a primary pathological focus reduction in 90% of observations, and a partial regression in accordance to the RECIST criteria — in 28.1%. A tumor reduction by (22.9 ± 17.8)% at average have permitted to perform a renal resection in 75% of observations, concerning localized RCC, when indication of preservation of enough functioning renal parenchyma was secured.

Key words: renal-cell cancer; neoadjuvant target therapy; regression of tumor in accordance to the RECIST criteria; resection of kidney.

дозволяє зменшити стадію пухлини, локалізувати її за поширеного процесу, що дасть можливість здійснити радикальне хірургічне лікування. Крім того, зменшення первинної пухлини за достатньої кількості не ураженої паренхіми нирки дає можливість виконати органозберігальне втручання, тим самим попередити виникнення хронічної ниркової недостатності, покращити функціо-

нальні результати лікування. Слід зауважити, що в теперішній час НАТТ застосовують у поєднанні з хірургічним втручанням переважно при метастатичному та місцево—поширеному НКР, проте, публікації з цього приводу поодинокі, з аналізом невеликої кількості пацієнтів.

Мета дослідження: визначити ефективність НАТТ у лікуванні хворих з приводу НКР.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

З 2008 по 2015 р. у клініці пластичної та реконструктивної онкоурології здійснено 1407 операцій з приводу первинного НКР, у 30 пацієнтів (32 пухлини) перед втручанням проводили НАТТ. Чоловіків було 16 (53,3%), жінок — 14 (46,7%). Вік хворих від 34 до 72 років, у середньому $(51,9 \pm 9,8)$ року. Розміри пухлин від 30 до 170 мм, у середньому $(64,7 \pm 33,4)$ мм. У 19 (66,7%) пацієнтів для НАТТ застосовували паопаніб (800 мг всередину 1 раз на добу протягом 2 міс), у 10 (33,3%) — сунітиніб (50 мг всередину 1 раз на добу протягом 28 діб, перерва 14 діб, повторний курс 28 діб). Оперативне втручання виконували через 2 тиж після відміни таргетного препарату з огляду на необхідність неблокованого ангиогенезу при загоєнні операційної рани.

Показаннями до призначення НАТТ були: у 7 (21,9%) хворих — місцево—поширений НКР з метою локалізації пухлини, що забезпечило можливість виконання радикального хірургічного втручання, у 25 (78,1%) — локалізований НКР з метою зменшення пухлини та можливого здійснення органозберігального втручання.

З метою оцінки ефективності НАТТ залежно від розмірів первинного вогнища НКР хворі розподілені на 3 групи: у 7 (21,9%) хворих (1—ша група) розмір пухлини до 4 см, у 13 (40,6%) хворих (2—га група) — від 4 до 7 см, у 12 (37,5%) хворих (3—тя група) — понад 7 см. Показанням до призначення НАТТ у хворих 1—ї групи було її розташування в центральній частині за високого ризику виконання нефректомії, при цьому частка збереженої паренхіми становила 55 — 82%. Тривалість захворювання (від появи перших скарг) у середньому $(6,4 \pm 5,6)$ міс.

Всім пацієнтам проведено обстеження з використанням загальноклінічних, лабораторних та рентгено—радіологічних методів. Визначали регресію первинного вогнища НКР за критеріями RECIST за даними КТ чи МРТ, а також ступінь регресії пухлини в групах за її розміром.

Порівняльна оцінка ступеня регресії НКР за критеріями RECIST у групах хворих

Ступінь регресії за RECIST	Кількість спостережень в групах						Разом	
	1-й		2-й		3-й		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Часткова регресія	4	57,1	3	23,1	2	16,7	9	28,1
Стабілізація	3	42,9	10	76,9	10	83,3	23	71,9

Статистична обробка отриманих результатів проведена з використанням програмного забезпечення Excel 2010 та Statistica 8.0. Кількісні показники в групах порівнювали за критерієм Манна — Уїтні, якісні — за двобічним критерієм Фішера. Достовірною вважали різницю показників $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ступінь регресії НКР становив у середньому $(22,9 \pm 17,8)\%$, коливався від прогресії 10% до регресії 58%. Зменшення пухлини відзначено у 29 (90,9%) хворих, в 1 — розміри пухлини не змінилися, у 2 — збільшилися відповідно на 5 та 10%.

Результати регресії НКР розподілені за критеріями RECIST (см. таблицю).

Отже, стабілізація НКР за критеріями RECIST після проведення НАТТ відзначена у 23 (71,9%) спостереженнях, часткова регресія — у 9 (28,1%), прогресія захворювання, як і повна регресія за критеріями RECIST не виявлені. При аналізі ступеня регресії пухлини залежно від розміру первинної пухлини відзначено тенденцію до більшої частоти виявлення часткової регресії, проте, різниця показників недостовірною через невелику кількість спостережень ($\chi^2 = 3,86, p = 0,14$).

Додатково проаналізовано ступінь регресії пухлини після проведення НАТТ залежно від розміру первинної пухлини.

Ступінь регресії у хворих 1—ї групи становив у середньому $(35,6 \pm 21,1)\%$, 2—ї групи — $(22,8 \pm 14,7)\%$, 3—ї групи — $(15,8 \pm 15,9)\%$. Нажаль, значні розбіжності середніх значень не дозволили знайти статистичну різницю представлених даних.

Намагання знайти лінійну залежність ступеня регресії НКР після

проведення НАТТ від розміру первинної пухлини (лінія тренду) виявилися безуспішними. Розбіжності показників були недостовірними.

Загалом, зменшення розмірів первинного вогнища НКР після проведення НАТТ дозволило провести органозберігальне лікування (резекцію нирки) у 24 (75%) хворих, в тому числі з приводу двобічних пухлин та пухлин єдиної нирки. Нефректомія виконана лише у 8 (25%) хворих.

Сьогодні органозберігальні операції (резекція нирки з пухлиною) є стандартом лікування локалізованого НКР і показані в усіх ситуаціях, коли це можливо [6]. Така рекомендація основана, насамперед, на даних, що підтверджують онкологічну безпеку і той факт, що збереження функції нирок знижує ризик смерті від будь—якої причини, серцево—судинної події та зменшує тривалість госпіталізації пацієнтів [7].

Тим не менше, у деяких пацієнтів виявляють несприятливе розташування або великі розміри пухлини, що унеможливує здійснення резекції нирки. Тому ми припустили, що НАТТ може сприяти зменшенню пухлини і виконанню органозберігальної операції. Це особливо актуально у пацієнтів за імперативних показань до збереження функції нирок.

Перші дані про зменшення пухлини представлені у пацієнтів за первинно метастатичного НКР, яким проводили таргетну терапію [8]. У пацієнтів виявляли пухлину великих розмірів, максимальне зменшення найбільшого розміру становило від 0,1 до 14%, у середньому 7,1% [8]. В іншому дослідженні доведено, що імовірність зменшення розміру пухлини залежить від її вихідного розміру [9]. Так, за наявності пухлини розміром до 5 см

після проведення НАТТ вона зменшилася від 46 до 11%, у середньому на 32%; 5–7 см — від 55 до 16%, у середньому 11%. Крім того, у 8 (38%) з 21 пацієнта розмір пухлини зменшився з 5–7 см до 2,3–4,7 см, що забезпечило можливість виконання органозберігального втручання [9]. Проте, у жодного хворого оперативне втручання не виконували, оскільки це не було передбачене протоколом. Отже, роль НАТТ щодо зменшення пухлини нирки та сприяння виконанню органозберігальних операцій не визначена і потребує подальшого вивчення.

Сьогодні в літературі НАТТ з приводу НКР представлена лише у нерандомізованих дослідженнях II фази та ретроспективній підбірці пацієнтів з місцево—поширеним НКР або з поодинокими метастазами [10]. Саме з даних цих досліджень свідчить, що операція після НАТТ безпечна за умови відміни таргетно-

го препарату за 1–2 тиж, з огляду на необхідність ангіогенезу при загоєнні операційної рани. За наведеними даними, зменшення стадії НКР виявляли рідко, проте, зменшення розмірів первинної пухлини, частоти локального рецидиву і поодиноких метастазів після НАТТ з метою подальшого радикального втручання може бути значним.

Поряд з недоведеною перевагою щодо показників виживання пацієнтів, відсутністю маркерів прогнозу зменшення пухлини і загальноприйнятого визначення хірургічної нерезектабельності НКР, роль неoad'ювантного підходу до лікування НКР дискусійна [10]. Це, насамперед, зумовлене відсутністю доказової бази, а сучасні джерела літератури представлені лише окремими спостереженнями з клінічної практики або невеликими серіями досліджень після успішного видалення пухлини в стадії поширення після

попередньо проведеної НАТТ. Для забезпечення більш переконливих доказів необхідне проведення рандомізованого дослідження щодо застосування НАТТ у поєднанні з хірургічним лікуванням НКР.

Таким чином, проведення НАТТ у хворих з приводу НКР сприяло зменшенню розміру первинного патологічного вогнища у 90% спостережень, що дозволило досягти часткової регресії пухлини у 28,1%. Завдяки зменшенню розмірів пухлини у середньому на $(22,9 \pm 17,8)\%$ вдалося виконати органозберігальне втручання у 75% хворих з приводу локалізованого НКР за умови збереження достатньої кількості функціонуючої паренхіми нирки.

Отримані результати застосування НАТТ у хворих з приводу НКР свідчать про доцільність впровадження запропонованої тактики лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cancer statistics, 2009 / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward [et al.] // *Cancer J. Clin.* — 2009. — Vol. 59. — P. 225 — 249.
2. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012 / J. Ferlay, E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent [et al.] // *Eur. J. Cancer.* — 2013. — Vol. 49. — P. 1374 — 1403.
3. Tumour characteristics and surgical treatment of renal cell carcinoma in Sweden 2005—2010: a population—based study from the National Swedish Kidney Cancer Register / A. Thorstenson, M. Bergman, A. H. Scherman—Plogell [et al.] // *Scand. J. Urol.* — 2014. — Vol. 48. — P. 231 — 238.
4. Cancer statistics, 2014 / R. Siegel, J. Ma, Z. Zou, A. Jemal // *Cancer J. Clin.* — 2014. — Vol. 64. — P. 9 — 29.
5. Нефрометрія як інструмент вибору тактики лікування хворих на нирковоклітинний рак / Е. О. Стаховський, О. А. Войленко, Ю. В. Вітрук, О. Е. Стаховський // *Клін. хірургія.* — 2015. — № 3. — С. 55 — 60.
6. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update / V. Ljungberg, K. Bensalah, S. Canfield [et al.] // *Eur. Urol.* — 2015. — Vol. 67. — P. 913 — 924.
7. A prospective, randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron—sparing surgery and radical nephrectomy for low—stage renal cell carcinoma / H. Van Poppel, L. Da Pozzo, W. Albrecht [et al.] // *Ibid.* — 2011. — Vol. 59. — P. 543 — 552.
8. Primary tumor response to targeted agents in patients with metastatic renal cell carcinoma / E. J. Abel, S. H. Culp, N. M. Tannir [et al.] // *Ibid.* — P. 10 — 15.
9. Probability of downsizing primary tumors of renal cell carcinoma by targeted therapies is related to size at presentation / B. K. Kroon, R. de Bruijn, W. Prevoo [et al.] // *Urology.* — 2013. — Vol. 81. — P. 111 — 115.
10. Phase 2 trial of neoadjuvant axitinib in patients with locally advanced nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma / J. A. Karam, C. E. Devine, D. L. Urbauer [et al.] // *Eur. Urol.* — 2014. — Vol. 66. — P. 874 — 880.

