

НОВАЯ ЭРА В ЛЕЧЕНИИ

1 октября 2008 г. в зале «Бородино холл» отеля «Бородино» состоялась конференция «Сутент® – новый таргетный препарат в терапии метастатического рака почки». Мероприятие объединило крупнейших российских и международных экспертов в области биологии и терапии рака почки, ведущих онкоурологов и химиотерапевтов субъектов РФ – всего более 150 человек.

«Онкоурология сейчас является одним из самых перспективных направлений. В этой области разработано много препаратов, в том числе и революционной таргетной группы. Несмотря на очевидные успехи последних лет в лечении онкологических заболеваний, добиться значительных результатов в терапии одного из наиболее тяжелых – почечно-клеточного рака – не удавалось до настоящего времени. Появление в практике российских специалистов препарата Сутент® – это огромный прогресс, который обозначил начало новой эры в лечении рака почки», – сказал, открывая конференцию, которая должна была определить место инновационного таргетного препарата компании Pfizer в практической онкологии, чл.-корр. РАН, профессор, д.м.н., заместитель директора РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН М.Р. Личиницер.

Pfizer Онкология



И.Г. Русаков,

д.м.н., профессор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена

РАК ПОЧКИ: ВЧЕРА,

В структуре онкологических заболеваний доля рака почки составляет 4%, ежегодный прирост – около 3%. Средний возраст пациентов, страдающих раком почки, – 61 год, в основном (до 2/3 всех заболевших) это мужчины. У 30% пациентов процесс выявлен либо на стадии метастазирования, либо метастазы выявляются в течение 1 года от постановки диагноза. В последние годы мы видим все больше и больше больных с относительно ранними стадиями рака почки. И, тем не

менее, темпы прироста смертности также достаточно высоки и не намного уступают темпам прироста заболевания – ежегодное соотношение заболевших и умерших больных составляет 1:2.

Пятилетнюю выживаемость больных раком почки можно представить следующими цифрами:

- локализованный процесс – 95%,
- местно-распространенный процесс – 63%,
- метастатический процесс – 9% (2-летняя выживаемость – 18%).

РАКА ПОЧКИ

Как лечить рак почки? Вне всякого сомнения, хирургическое лечение является основным. В последнее время прослеживается тенденция к проведению органосохранных операций. Если раньше считалось, что проводить резекцию почки при опухоли свыше 4 см не целесообразно, то сейчас есть целый ряд исследований, в которых показано, что варианты органосохранных операций возможны даже при опухолях больше 7 см.

Как правило, в тактике лечения даже самой радикальной операции оказывается недостаточно. Вся беда при раке почки состоит в том, что даже после радикально-выполненных операций, при строго локализованном процессе у 50% больных в ближайшие 5-10 лет появляются отдаленные метастазы, либо, что реже, рецидивы в зоне почки.

Необходимы дальнейшие действия, такие, как химиотерапия, иммунотерапия и использование гормональных средств. В течение многих лет опухоль считалась резистентной к любому виду терапии, и в 70% случаев после хирургического вмешательства заболевание прогрессировало.

К сожалению, ген множественной лекарственной резистентности

этом эффект лечения нестойкий, редко наблюдаются длительные ремиссии, токсичность лечения зачастую приводит к его отмене. При терапии интерлейкином-2 (ИЛ-2) достижение длительной ремиссии возможно только у небольшого числа больных. Ни в одном рандомизированном исследовании не получено данных, указывающих на достоверное улучшение выживаемости при терапии ИЛ-2. К тому же наблюдается выраженный спектр токсических реакций.

Относительно терапии цитокинами можно сделать следующие выводы: – терапия цитокинами эффективна только у больных с хорошим прогнозом;

– наблюдается высокая частота побочных реакций;

– частота объективного противоопухолевого ответа не превышает 15%, ремиссии нестойкие;

– цитокиновая иммунотерапия не показана 80% больным метастатическим раком почки.

Хочу обратить внимание на высказывание академика И.П. Павлова о том, что, только познав все причины болезни, мы можем реально рассчитывать на какие-то успехи.


капсулы
Сутент®
сунитиниб



открывая возможности

ном C/В, CuI 2 и Rbx-1. Образование комплекса приводит к деградации фактора, индуцируемого гипоксией (HIF1 α). Мутация VHL наблюдается у 70% больных спорадическим раком почки.

Принципиально новым подходом к лечению онкологических больных является терапия мишеней (таргетная терапия). В 2007 г. в России для лечения больных метастатическим раком почки зарегистрирован препарат Сутент® (сунитиниб). Сутент® является мощным ингибитором тирозин киназ – белков, с помощью которых происходит передача сигналов внутри клетки. По результатам международных клинических исследований выявлена высокая эффективность препарата по сравнению с цитокинами. Было показано, что при использовании сунитиниба и ИНФ- α в I-й линии терапии полная и частичная регрессия опухоли составила соответственно 31 и 6% ($p < 0,00001$), а сравнительная безрецидивная выживаемость – 11 и 5 месяцев соответственно в пользу пациентов, принимавших сунитиниб ($p < 0,00001$).

Исследование эффективности Сутента® в I-й линии терапии при метастатическом раке почки показало, что на сегодняшний день терапия данным препаратом является одной из лучших по показателям клинической эффективности и переносимости. У нас появилась возможность не только стабилизировать заболевание, но и повернуть его вспять на фоне сохранения высокого качества жизни пациентов. Мы действительно можем увеличить почти в два раза продолжительность их жизни и значительно увеличить безрецидивный период у этих пациентов. 

СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

делает рак почки практически нечувствительным ко всем вариантам традиционной лекарственной терапии. И ни один режим химиотерапии не дал существенного улучшения выживаемости больных.

В течение нескольких десятилетий стандартом в лечении метастатического рака почки является интерферон-альфа (ИНФ- α). Терапия ИНФ- α приводит к увеличению жизни больных в среднем на 3,8 мес. При

В онкологии эта ситуация наконец-то прояснилась, во всяком случае, при раке почки, начиная с конца 70-х годов прошлого века, когда был достаточно хорошо изучен синдром Ван Хиппеля-Линдау (VHL).

Существует ген, продукт которого, так или иначе, контролирует индуцируемый гипоксию фактор. Ген VHL – опухолевый супрессор, локализующийся в коротком плече 3 хромосомы (3p25 – 3p26). VHL кодирует белок, образующий мультипротеиновый комплекс с элонги-

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ



Джером Крулик, медицинский директор по препарату Сутент® компании Pfizer в Европе, Франция

Сутент® – пероральный мультитаргетный ингибитор тирозин киназ. Препарат ингибирует активность тирозин киназ различных рецепторов, вовлеченных в процессы роста, патологического ангиогенеза и метастатического прогрессирования опухоли. Сутент® обладает прямым антипролиферативным действием за счет ингибирования рецепторов клеток опухоли к VEGF и PDGF. Кроме того, Сутент® обладает антиангиогенным действием за счет ингибирования

VEGF-рецепторов эндотелиальных клеток, а также PDGF-рецепторов перидитов.

Чтобы оценить токсичность и определить фармакокинетические параметры, был выполнен ряд исследований **I фазы**. Отмечали частичные ответы и стабилизацию заболевания, которая наблюдалась во многих случаях исследований I фазы. Объективные противоопухолевые эффекты наблюдали при раке щитовидной железы (n = 1), метастатическом почечноклеточном раке (n = 4), гастроинтестинальных стромальных опухолях (n = 6), саркоме (n = 1), аденокарциноме (n = 1), немелкоклеточном раке легкого и меланоме. Таким образом, в ходе этих исследований была определена оптимальная дозировка, которая была необходима для проведения клинических исследований II фазы – была рекомендована доза сунитиниба 50 мг в день в режиме 4/2 (4 недели приема, 2 недели – без препарата).

В двух исследованиях **II фазы** изучались клинические характеристики и эффективность сунитиниба при почечноклеточном раке на цитокинорефракторных пациентах. В первом исследовании II фазы приняло участие 63 пациента, во втором – 106. Критерием включения в эти исследования был неуспех как минимум одного вида цитокиновой

терапии. Первичной конечной точкой исследования являлся ответ на терапию, а вторичной точкой – продолжительность жизни больных.

Если мы посмотрим на уровень ответа в объединенном анализе этих исследований, то увидим очень высокий уровень ответа – около 40%. Еще у 27% пациентов мы наблюдали стабилизацию заболевания. К сожалению, не отмечалось большого количества полных ответов. Но, тем не менее, по сравнению с тем, что мы наблюдали в прошлом, в частности при цитокиновой терапии, в данном случае уровень ответа был просто потрясающим.

Медиана времени до прогрессирования в наших исследованиях составила 8,7 мес., что достаточно многообещающе по сравнению с результатами, которые мы получали при применении цитокинов, – всего лишь около 3 мес. Средняя выживаемость пациентов в этих исследованиях достигала почти двух лет.

Результаты исследований I и II фазы ускорили одобрение FDA сунитиниба для лечения поздних стадий почечноклеточного рака. В США Сутент® был одобрен FDA к применению в январе 2006 г.

Следующим логическим шагом было исследование **III фазы** у ранее не получавших лечения пациентов, страдающих метастатиче-



СУТЕНТА® ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ПОЧКИ

ским почечноклеточным раком, по сравнению с интерфероном-α. Это исследование было проведено по всему миру. По условиям исследовательского протокола были сформированы две группы, в каждую из которых включено по 375 больных. Первичной конечной точкой в этом исследовании была выживаемость без прогрессирования, вторичной конечной точкой – ответ на терапию и безопасность. Дозировка Сутента® составляла 50 мг в сутки в режиме 4/2 (4 недели – прием препарата, 2 недели – без препарата), интерферон-α назначали подкожно 3 раза в неделю, 9 млн ЕД.

По критерию включения в группы были включены преимущественно пациенты с благоприятным и промежуточным прогнозом на основании анализа прогностических факторов по шкале MSKCC.

Группы сунитиниба и интерферона-α были хорошо сбалансированы по демографическим показателям и основным прогностическим критериям.


В настоящее время исследование еще не завершено, но предварительные результаты продемонстрировали преимущества сунитиниба по показателям объективного ответа на лечение и безрецидивной выживаемости: для Сутента® это 11 месяцев, а для интерферона-α – всего лишь 5 месяцев.

Мы получили положительные результаты – практически удвоение периода выживаемости без прогрессирования. Кроме того, в группе интерферона-α из-за побочных эффектов от лечения отказались больше больных (13%), чем в группе сунитиниба (8%). Эти результаты явились дополнительным подтверждением клинической значимости сунитиниба при почечноклеточном раке и легли в основу одобрения Сутента® в качестве препарата первой линии терапии как в США, так и в Европе.

Необходимо сказать и о безопасности Сутента®. Спектр побочных реакций включал развитие диареи, тошноты, рвоты, анорексии, повышение артериального давления. Побочные реакции III-IV степени на фоне приема сунитиниба представлены нейтропенией (12%), тромбоцитопенией (8%), гиперAMILАЗемией (5%). На основании этого можно сделать вывод о приемлемом уровне побочных эффектов сунитиниба. Итак, Сутент® обладает доказанной эффективностью в I-й линии терапии больных с МПКР с благоприятным и промежуточным прогнозом (по Motzer). Данный алгоритм основан на результатах международных исследований, в которых изучалась эффективность таргетных препаратов у больных МПКР по сравнению

с иммунотерапией.

Исследования III фазы продолжаются. Полученные промежуточные результаты позволяют сделать ряд выводов. Сутент® в первой линии терапии в 2 раза повышает выживаемость без прогрессирования по сравнению с интерфероном-α, снижает риск прогрессирования на 58%. Терапия Сутентом® существенно увеличивает выживаемость без прогрессирования пациентов с МПКР независимо от их прогноза. Сутент® в первой линии терапии МПКР в 5 раз повышает объективный ответ на лечение по сравнению с интерфероном-α. На фоне терапии Сутентом® пациенты отмечали более высокое качество жизни. Сутент® также эффективен в лечении МПКР, рефрактерного к терапии цитокинами (вторая линия терапии).

Таким образом, таргетная терапия занимает приоритетное место в лечении распространенного РП. Методом выбора при определении тактики I-й линии терапии больных светлоклеточным раком почки с благоприятным и промежуточным прогнозом является назначение Сутента®. Необходимо его дальнейшее изучение при других гистологических вариантах злокачественных новообразований почечной паренхимы, а также его комбинаций с препаратами других групп. 



СУТЕНТ® В РОССИИ:



О.Б. Карякин, д.м.н., профессор,
Медицинский радиологический центр РАМН, г. Обнинск

Наш трехлетний опыт применения препарата Сутент® – это 17 пациентов с метастатическим раком почки. Пациенты получили от 1 до 23 циклов терапии. Длительность лечения составила от 1,5 до 33 месяцев, цикл применения – 42 дня (4 недели приема препарата, затем 2 недели перерыва). В настоящее время продолжают лечение Сутентом®, несмотря на то, что протокол уже закрыт, 5 больных.

Ответ на терапию: полная регрессия была зарегистрирована у двух пациентов. Частичная регрессия наблюдалась у одного пациента, стабилизация – у десяти, прогрессирование – у четырех пациентов. Время до прогрессирования в среднем составило от 1,5 до 22 месяцев. Среднее время до прогрессирования – 9,2 месяца. В настоящий момент 10 пациентов живы и находятся под врачебным наблюдением. Остановимся на пациентах с полной регрессией.

Пациент 1. Это больной с метастазами в легкие, сопутствующие заболевания – сахарный диабет, гипертония. Пациент начал лечение 19 апреля 2005 г. интерфероном-α, в результате чего была достигнута частичная регрессия. С 22.12.06 г. выявлено прогрессирование метастазов в легкие. В январе 2007 г. начал прием Сутента® в дозе 50 мг в сутки. В октябре 2007 г. пациент переведен на терапию Сутентом® в дозе 37,5 мг в сутки в связи с проблемами диабета и повышением АД. На СКТ от 10.12.07 г. – полная регрессия метастазов в легкие. Выбыл из исследования в январе 2008 г. без прогрессирования по собственному желанию, так как был из другого города. Последний контакт с больным был в сентябре

2008 г. В настоящее время пациент жив.

Пациент 2. Пациентка – женщина, с метастазами в легкие, сахарным диабетом, артериальной гипертонией. Больной назначена терапия Сутентом® 50 мг в сутки с 18.01.07 г. Полная регрессия наступила после 9 циклов лечения. Проведено 15 циклов. В настоящее время пациентка продолжает прием Сутента® в дозе 50 мг в сутки.

Пациент с частичной регрессией: метастазы в легкие, кости, печень, вторую почку, надпочечник. Начал лечение Сутентом® в дозе 50 мг в сутки с 22.12.05 г. Достигнута частичная регрессия после 3 циклов лечения. Всего проведено 16 циклов лечения. Прогрессирование заболевания – с октября 2007 г. Время до прогрессирования – 22 месяца. В декабре 2007 г. выявлен метастаз в головной мозг. Проведен курс дистанционной лучевой терапии на метастаз с частичным эффектом. Смерть наступила в июле 2008 г. Время наблюдения – 36 месяцев.

Ни одному из наших пациентов цитокиновая терапия не смогла бы помочь при наличии метастазов в легкие, кости, печень, противоположную почку и надпочечник. Говоря об эффективности Сутента®



ПЕРВЫЕ ШАГИ



у больных нашего Центра, еще раз подчеркну, что полная регрессия рака почки с метастазами в легких наблюдалась у двух наблюдаемых пациентов из 17-ти. Состояние более половины больных стабилизировалось, и в настоящее время они живы и находятся под наблюдением.

Гематологическая токсичность, лейкопения III степени отмечена у 5% больных, лейкопения II степе-

ни – у 11%. Негематологическая токсичность – нарушение вкуса, боли в деснах – были более выражены в первые 10-12 циклов. Подъем артериального давления был отмечен в 20% случаев, повышение артериального давления III степени – в 5%, диарея – в 35%. Снижение дозы потребовалось лишь в одном случае, в связи с повышением АД III степени у пациента с длительным анамнезом гипер-

тонической болезни, ожирения и сахарного диабета на 10-м месяце приема Сутента® 50 мг. Контрольная спиральная томография после двух циклов продолженного лечения Сутентом® показала полную регрессию метастазов в легких при дозе 37,5 мг в сутки. Ни в одном другом случае не потребовалось редукции дозы или отмены препарата в связи с побочными эффектами лечения. 