



# Таргетная терапия метастатического рака почки: как добиться оптимального клинического результата

Рассмотрению современных стратегий терапии метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) был посвящен симпозиум компании Pfizer, организованный в рамках XIX Российского онкологического конгресса (Москва, 17 ноября 2015 г.). В центре внимания специалистов оказались вопросы, касающиеся эпидемиологии рака почки и оценки прогноза заболевания, планирования и оптимизации последовательной таргетной терапии. Эксперты проанализировали динамику заболеваемости и смертности, возможности последовательной таргетной терапии в увеличении выживаемости больных мПКР, современные алгоритмы ведения таких пациентов.



Д.м.н.  
Д.А. Носов

Открывая симпозиум, ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н. Дмитрий Александрович НОСОВ обратил внимание коллег на значимость проблемы. Он представил данные о заболеваемости и смертности населения от рака почки в России<sup>1</sup>. В 2013 г. было зарегистрировано 20 800 новых случаев заболевания

## Эпидемиология рака почки в России

почечно-клеточным раком (ПКР). За 2003–2013 гг. темп прироста онкологической заболеваемости был высоким – 29,14% при среднегодовом показателе 2,51%. Анализ заболеваемости ПКР в зависимости от половой принадлежности показал, что рак почки в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин занимает четвертое место, у женщин – второе.

Заболеваемость населения ПКР в целом сопоставима во всех регионах. Тем не менее максимальный показатель имеет место в Уральском федеральном округе (11,0 на 100 000 населения), минимальный – в Северо-Кавказском (6,2 на 100 000 населения), что, по мнению докладчика, может быть обусловлено особенностями диагностики и статистики.

Относительная стабилизация показателей заболеваемости отмечается с 2009 г. В настоящее время на онкологическом учете состоят

около 121 000 пациентов с ПКР, из них 61 796 больных наблюдаются свыше пяти лет.

Показатель смертности в 2013 г. составил 3,42 на 100 000 населения. Это означает, что почти 30% пациентов умирают от рака почки. Однако на протяжении десяти лет (2003–2013 гг.) отмечалось некоторое снижение показателей смертности при среднегодовом темпе снижения 0,44%.

Оценка динамики заболеваемости и смертности позволяет сделать вывод, что в России сохраняется тенденция к росту показателей заболеваемости раком почки на фоне незначительного снижения показателей смертности. Есть основание предполагать, что внедрение новых методов лучевой диагностики способствует увеличению числа пациентов с локализованными опухолями и такие больные получают лечение на более ранних стадиях. Вполне вероятно, что наиболее эффективные лекарственные методы тоже вносят вклад в снижение показателей смертности.

<sup>1</sup> Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году: заболеваемость и смертность. М., 2014.



## Сателлитный симпозиум компании Pfizer

### Эпидемиология рака почки в Москве. Современная модель статистического учета в онкологии: опыт ведения канцер-регистра в Москве

По словам заведующего отделом урологии Московского клинического научного центра, д.м.н. Максима Борисовича ЗИНГИРЕНКО, московские эпидемиологические показатели, основанные на данных канцер-регистра, отличаются от российских, причем не всегда в лучшую сторону.

Рак почки у мужчин, проживающих в Москве, занимает пятое место среди злокачественных новообразований. У мужчин заболеваемость выше, чем у женщин. Показатель заболеваемости ПКР у мужчин в 2014 г. составил 15,0 на 100 000 населения при показателе смертности 3,2 на 100 000 населения.

Оценка динамики заболеваемости за период с 2002 по 2014 г. продемонстрировала рост на 10–12% у жителей Москвы независимо от половой принадлежности, что напрямую связано с улучшением диагностики ПКР. Одновременно отмечалось увеличение пятилетней выживаемости больных раком почки. Соответствующий показатель в 2014 г. составил 51%.

Благодаря внедрению современных методов диагностики в Москве за последние десять лет стабильно возрастает частота обнаружения рака почки на ранней (первой) стадии, что приводит к некоторому снижению выявления заболевания на второй-третьей стадии. Пик заболеваемости пациентов раком почки приходится на возраст 50–75 лет. Именно в этом возрасте чаще диагностируется опухолевый процесс первой стадии. Однако, по данным канцер-регистра, возрастает выявляемость рака почки четвертой стадии, что может быть обусловлено бессимптомным течением болезни и поздним обращением за квалифицированной помощью.

В Москве в 2014 г. большинство больных раком почки (69,7%) получали лечение в непрофильных учреждениях и только треть (30,3%) – в онкологических. Несмотря на рост числа больных ПКР, получающих лечение, за истекшие десять лет процент пациентов, которым проводилась системная терапия, оставался невысоким и практически неизмен-



Д.м.н.  
М.Б. Зингиренко

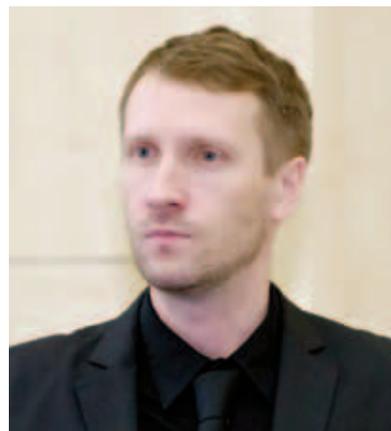
ным. Между тем, согласно данным канцер-регистра, усилия по своевременному выявлению и адекватному лечению на всех стадиях заболевания позволили достичь 95%-ной одногодичной выживаемости среди больных раком почки. Завершая выступление, М.Б. Зингиренко отметил, что цели и задачи дальнейшего развития московской онкологической службы связаны прежде всего с ранней диагностикой онкологических заболеваний, которая предусматривает и современную концепцию скрининга – оптимизацию частоты обязательных обследований и увеличение количества самостоятельных обращений граждан, основанных на личной мотивации.

### Актуальность определения прогноза у пациентов с метастатическим раком почки

По темпам прироста заболеваемости рак почки опережает многие злокачественные новообразования, уступая лишь раку предстательной железы и меланоме. Как отметил исполнительный директор Российского общества клинической онкологии, директор Бюро по изучению рака почки Илья Валерьевич ТИМОФЕЕВ, увеличивается и число больных с поздней стадией заболевания. Речь идет о тех больных, у которых на момент постановки диагноза уже имеют-

ся метастазы и которые нуждаются в системной терапии. Очень важно адекватно планировать лечение пациентов с метастатическим раком почки исходя из оценки прогноза заболевания.

Сколько больных раком почки в нашей стране имеют неблагоприятный прогноз? С этим вопросом докладчик обратился к аудитории. Он предложил участникам симпозиума с помощью интерактивного голосования выбрать один из пяти вариантов ответа. По мнению большинства (42,4%), таких боль-



И.В. Тимофеев

ных около 30%. 27% проголосовавших считают, что этот показатель составляет 40%.



Возможность оценить количество пациентов в разных прогностических группах продемонстрирована в отечественном наблюдательном исследовании с участием 289 больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР)<sup>2</sup>. Благоприятный прогноз отмечался у 41% больных, промежуточный – у 20%, неблагоприятный – у 39%.

В аналогичном американском наблюдательном исследовании с участием 251 больного мПКР благоприятный прогноз зафиксирован у 42% пациентов, промежуточный – у 35%, неблагоприятный – у 23%<sup>3</sup>.

Таким образом, результаты двух исследований свидетельствуют о значительном количестве больных мПКР с неблагоприятным прогнозом, требующим назначения адекватной терапии.

Известно несколько моделей, позволяющих определить прогноз заболевания при мПКР. В эру цитокиновой терапии R. Motzer и соавт. разработали модель MSKCC, включавшую пять факторов:

- статус по шкале Карновского  $\leq 80\%$ ;
- концентрация лактатдегидрогеназы в 1,5 раза выше верхней границы нормы;
- высокий уровень скорректированного кальция в сыворотке крови ( $> 10$  мг/дл);
- низкий уровень гемоглобина ( $< 130$  г/л);
- время от диагностирования заболевания до начала системной терапии менее года.

Отсутствие у пациента перечисленных факторов говорит о благоприятном прогнозе. При наличии одного-двух факторов

прогноз промежуточный, при трех и более – неблагоприятный.

С применением ингибиторов mTOR, в частности темсиrolимуса, появилась прогностическая модель ARCC, предложенная G. Hudes и соавт. Она включает пять факторов MSKCC при индексе по шкале Карновского  $< 70\%$  и дополнительный фактор – количество метастатических очагов в органах  $\geq 2$ .

Широкое внедрение в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) привело к разработке модели из шести прогностических факторов (IMDC, D. Heng и соавт.): низкий уровень гемоглобина, гиперкальциемия, статус по шкале Карновского  $< 80\%$ , время от постановки диагноза до начала системной терапии менее года, уровень нейтрофилов и тромбоцитов выше верхней границы нормы. На основании названных факторов выделяют три группы прогноза, которые могут быть использованы в клинической практике: группу благоприятного прогноза (отсутствие факторов), группу промежуточного прогноза (один-два фактора) и группу неблагоприятного прогноза (три – шесть факторов).

И.В. Тимофеев заинтересовался у коллег, какую модель оценки прогноза используют они. Данные интерактивного голосования показали, что более половины участников симпозиума (51,5%) ориентируются на общее состояние больного с оценкой по шкале ECOG, значительная часть аудитории (42,4%) использует модель MSKCC.

Согласно последним рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network – Национальная всеобщая онкологическая сеть), наиболее оптимальна оценка прогноза по модели G. Hudes и соавт., поскольку она подразумевает распределение больных мПКР на две группы – группу благоприятного/промежуточного прогноза (от нуля до двух факторов) и группу неблагоприятного прогноза (три фактора и более). Таким образом, количество прогностических факторов и выбор модели имеют принципиальное значение при планировании системной терапии у пациентов с мПКР.

Исходя из рекомендаций NCCN, препаратами первой линии при диссеминированном светлоклеточном ПКР у пациентов с благоприятным или промежуточным прогнозом являются сунитиниб, бевацизумаб в комбинации с интерфероном альфа (ИФН-альфа) и пазопаниб, а у пациентов с неблагоприятным прогнозом – темсиrolимус. Рекомендации основаны на результатах сравнительных исследований, которые демонстрируют, что сунитиниб статистически достоверно эффективнее, чем ИФН-альфа, в группах благоприятного и промежуточного прогноза<sup>4</sup>.

Комбинация бевацизумаба и ИФН-альфа более эффективна по сравнению с монотерапией ИФН-альфа у пациентов с хорошим и промежуточным прогнозом, но в группе неблагоприятного прогноза медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) не отличалась от таковой в группе монотерапии ИФН-альфа (3 против 2,6 месяца)<sup>5, 6</sup>. Регистрации

<sup>2</sup> Tsimafeyeu I.V., Demidov L.V., Madzhuga A.V. et al. Hypercoagulability as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Exp. Clin. Cancer Res. 2009. Vol. 28. № 30.

<sup>3</sup> Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H. et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. № 3. P. 454–463.

<sup>4</sup> Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 2. P. 115–124.

<sup>5</sup> Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206 // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 13. P. 2137–2143.

<sup>6</sup> Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial // Lancet. 2007. Vol. 370. № 9605. P. 2103–2111.



## Сателлитный симпозиум компании Pfizer

онное исследование показало статистически достоверное преимущество пазопаниба перед плацебо в группах благоприятного и промежуточного прогноза<sup>7</sup>. Исследовательских данных об оценке эффективности терапии пазопанибом у больных ПКР с неблагоприятным прогнозом нет.

На сегодняшний день ингибитор mTOR темсиролимус признан единственным стандартом терапии больных светлоклеточным и несветлоклеточным ПКР с неблагоприятным прогнозом.

В международном исследовании сравнивали эффективность темсиролимуса, ИФН-альфа и комбинации темсиролимуса и ИФН-альфа у больных мПКР с неблагоприятным прогнозом<sup>8</sup>.

Исследование продемонстрировало статистически достоверное преимущество монотерапии темсиролимусом у пациентов данной прогностической группы перед терапией ИФН-альфа: медиана общей выживаемости в группе темсиролимуса составила 10,9 месяца, в группе ИФН-альфа – 7,3 месяца. В настоящее время темсиролимус – стандарт терапии первой линии у больных мПКР с неблагоприятным прогнозом.

Весьма многообещающими докладчик считает результаты небольшого исследования фазы II с участием 39 больных саркоматозным мПКР с неблагоприятным прогнозом<sup>9</sup>. В исследовании оценивали эффективность комбинации сунитиниба и гемцитабина.

Согласно полученным данным, применение сунитиниба в комбинации с гемцитабином позволило достичь частоты объективных ответов в 25% случаев, увеличить медиану общей выживаемости до 15 месяцев. Сегодня комбинация «сунитиниб + гемцитабин» рекомендована NCCN к применению в клинической практике.

Подводя итог, И.В. Тимофеев отметил, что на основании результатов крупных рандомизированных исследований и международных рекомендаций оценка прогноза принципиальна. Применение таргетных препаратов без предварительной оценки прогноза способно привести к неэффективности первой линии терапии в целом.

### Последовательная таргетная терапия мПКР

По словам заместителя директора по науке Национального медицинского радиологического научного центра Минздрава России, д.м.н., профессора Бориса Яковлевича АЛЕКСЕЕВА, сегодня системная терапия больного мПКР предусматривает не одну, а несколько последовательных линий. Для лечения метастатического рака почки зарегистрированы семь таргетных препаратов. Каждый из них изучался в клинических исследованиях и имеет зарегистрированные показания.

На основании национальных и международных рекомендаций, у пациентов со светлоклеточным мПКР с благоприятным или промежуточным прогнозом препаратами первой линии терапии

являются сунитиниб, бевацизумаб в комбинации с ИФН-альфа и пазопаниб, а у больных с неблагоприятным прогнозом – темсиролимус. Как показали результаты исследования, наиболее эффективны сунитиниб и пазопаниб, ВВП при их применении составляет 11 месяцев. Сунитиниб продемонстрировал преимущество в увеличении общей выживаемости, которая достигла 26,4 месяца<sup>10</sup>. Во всем мире сунитиниб – наиболее часто применяемый препарат при метастатическом раке почки. Препарат воздействует на все известные виды рецепторов к PDGF, VEGF и ингибирует тирозинкиназы, участвующие в процессе роста опухоли, патологическом ангиогенезе и метастатическом прогрессировании. Сунитиниб рекомен-



Профессор  
Б.Я. Алексеев

дуется применять по 50 мг один раз в сутки в течение четырех недель с последующим двухнедельным перерывом. В 2005 г. препарат был одобрен FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), а в 2007 г. зарегистри-

<sup>7</sup> Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 6. P. 1061–1068.

<sup>8</sup> Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 22. P. 2271–2281.

<sup>9</sup> Michaelson M.D., McKay R.R., Werner L. et al. Phase 2 trial of sunitinib and gemcitabine in patients with sarcomatoid and/or poor-risk metastatic renal cell carcinoma // Cancer. 2015. Vol. 121. № 19. P. 3435–3443.

<sup>10</sup> Figlin R.A., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) // J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts). 2008. Vol. 26. № 15. Suppl. 5024.



рован в России. Основанием для регистрации стали данные рандомизированного мультицентрового международного исследования фазы III сравнения сунитиниба (Сутента) и ИФН-альфа у больных метастатическим ПКР, ранее не получавших лечения<sup>4</sup>. Согласно полученным данным, медиана ВВП в группе сунитиниба была достоверно выше, чем в группе ИФН-альфа (11 и 5 месяцев соответственно). Применение сунитиниба также приводило к достоверному увеличению частоты объективных ответов по сравнению с ИФН-альфа (47 против 12%,  $p < 0,001$ ).

Сунитиниб эффективен при ПКР с метастазами различной локализации, в том числе у пациентов с метастазами в головной мозг. Как показали данные исследования расширенного доступа, на фоне терапии сунитинибом у таких пациентов медиана ВВП составила 5,6 месяца, медиана общей выживаемости – 9,2 месяца. Частота объективных ответов отмечалась в 12% случаев, стабилизация заболевания – в 52%<sup>11</sup>.

Метастазы в печень у больных ПКР не оказывают существенно влияния на эффективность терапии сунитинибом в отношении медианы ВВП, показатели которой были сопоставимы у больных ПКР с метастазами в печень и без них (11 против 12 месяцев). Даже при метастазах в кости удается достичь частоты объективных ответов в 37% случаев, медианы ВВП 7 месяцев, медианы общей выживаемости 18 месяцев. Наилучшая выживаемость на фоне терапии сунитинибом имела место у боль-

ных ПКР с метастазами в легкие и лимфатические узлы. Частота объективных ответов зафиксирована в 60% случаев, медиана ВВП составила 19 месяцев<sup>12, 13</sup>.

Реальность такова, что практически у всех пациентов с мПКР со временем развивается резистентность к антиангиогенной терапии. Чаще отмечается не первичная резистентность, а приобретенная. В этой связи перспективной представляется последовательная таргетная терапия больных мПКР. В качестве терапии второй линии при прогрессировании заболевания можно назначить другой ИТК или использовать ингибиторы mTOR.

Эффективность второй линии терапии мПКР изучали в международном многоцентровом рандомизированном исследовании RECORD I фазы III. В этом исследовании сравнивали эффективность эверолимуса с таковой плацебо у больных мПКР после прогрессирования на фоне таргетной терапии ИТК<sup>14</sup>. Пациентов в соотношении 2:1 рандомизировали в группу эверолимуса ( $n = 277$ ) и группу плацебо ( $n = 139$ ).

Медиана ВВП в группе эверолимуса составила 4,9 месяца, в группе плацебо – 1,9 месяца ( $p < 0,0001$ ). Однако статистически значимого различия между группами по показателю общей выживаемости не установлено: медиана общей выживаемости в группе эверолимуса достигла 14,78 месяца, в группе плацебо – 14,39 месяца. Скорее всего это было обусловлено тем, что большинство пациентов, получавших плацебо (112 из 119),

были переведены на терапию эверолимусом. При использовании эверолимуса наблюдались такие нежелательные явления, как стоматит (44%), инфекции (37%), астения (33%), утомляемость (31%), диарея (30%), диспноэ (24%) и пневмонит (14%).

К более эффективным препаратам второй линии терапии можно отнести ИТК второго поколения акситиниб (Инлита). Акситиниб – мощный селективный ингибитор второго поколения рецепторов VEGF 1–3-го типов, выпускаемый в виде таблеток, покрытых оболочкой, в дозе 5 и 1 мг. Стартовая доза акситиниба – 5 мг два раза в день. Дозу постепенно можно увеличивать до 10 мг два раза в день под контролем артериального давления, при этом нежелательные явления не должны быть выше 2-й степени тяжести.

В рандомизированном исследовании AXIS фазы III сравнивали эффективность и безопасность акситиниба с таковыми сорафениба в качестве терапии второй линии светлоклеточного мПКР после неэффективности первой линии таргетной терапии<sup>15</sup>.

В исследовании участвовали пациенты с гистологически подтвержденным мПКР, в основном с благоприятным и промежуточным прогнозом. Средний возраст больных составил 61 год. Участники исследования были рандомизированы на две группы: группу акситиниба 5 мг два раза в день ( $n = 361$ ) и группу сорафениба 400 мг два раза в день ( $n = 362$ ). Из 723 больных, включенных в исследование, 54% ранее получали сунитиниб, 35% – цитокины,

<sup>11</sup> Gore M.E., Szczylik C., Porta C. et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial // *Lancet Oncol.* 2009. Vol. 10. № 8. P. 757–763.

<sup>12</sup> Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 22. P. 3584–3590.

<sup>13</sup> Beuselinck B., Oudard S., Rixe O. et al. Negative impact of bone metastasis on outcome in clear-cell renal cell carcinoma treated with sunitinib // *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22. № 4. P. 794–800.

<sup>14</sup> Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors // *Cancer.* 2010. Vol. 116. № 18. P. 4256–4265.

<sup>15</sup> Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): results of phase III AXIS trial // *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts).* 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. 4503.



## Сателлитный симпозиум компании Pfizer

8% – бевацизумаб и 3% – темси-ролимус. Пациенты были сопоставимы по демографическим показателям, в большинстве случаев имели метастазы в легкие. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания, неконтролируемых нежелательных явлений или отзыва согласия участника исследования.

Результаты исследования AXIS показали преимущество акситиниба перед сорафенибом в достижении ВВП: ее медиана в группе акситиниба была достоверно ( $p < 0,0001$ ) выше, чем в группе сорафениба, – 6,7 против 4,7 месяца. Анализ ВВП в зависимости от полученной ранее терапии также продемонстрировал преимущество акситиниба перед сорафенибом. Медиана ВВП у пациентов, ранее получавших цитокины, в группе акситиниба составила 12,1 месяца, в группе сорафениба – 6,5 месяца. Медиана ВВП у больных, ранее принимавших сунитиниб, в группе акситиниба достигла 4,8 месяца, в группе сорафениба – 3,4 месяца.

Важный момент: частота объективного ответа также была выше в группе акситиниба – 19%. В группе сорафениба этот показатель составил 9%.

Оба препарата продемонстрировали сходный профиль токсичности. К наиболее частым побочным эффектам на фоне применения акситиниба можно отнести диарею, артериальную гипертензию, усталость. При использовании сорафениба часто регистрировали ладонно-подошвенный синдром, алопецию и сыпь.

На основании данных исследования AXIS были сделаны следующие выводы:

- акситиниб во второй линии терапии приводит к статистически и клинически значимому увеличению ВВП у пациентов с мПКР по сравнению с сорафенибом;
- акситиниб в целом имеет сходный с сорафенибом профиль токсичности;
- более мощное воздействие на рецептор VEGF акситиниба связано с лучшей клинической эффективностью при мПКР.

Результаты трех проспективных рандомизированных исследований эффективности ИТК и mTOR в качестве второй линии терапии мПКР продемонстрировали наибольшую эффективность акситиниба в увеличении частоты объективного ответа и ВВП. Не случайно акситиниб включен в рекомендации NCCN и ESMO (European Society for Medical Oncology – Европейское общество медицинской онкологии) как стандарт второй линии терапии у больных светлоклеточным мПКР вне зависимости от терапии первой линии (цитокины или ИТК).

«Согласно проекту последних европейских рекомендаций, для лечения пациентов с метастатическим раком почки во второй линии терапии мы имеем только один зарегистрированный на сегодняшний день препарат – акситиниб. В соответствии с проектом рекомендаций ESMO, эверолимус может применяться в третьей линии после ИТК», – констатировал профессор Б.Я. Алексеев в заключение.

### Российские клинические рекомендации RUSSCO – 2015

В своем следующем докладе Д.А. Носов ознакомил участников симпозиума с наиболее значимыми разделами новых рекомендаций Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) по лекарственному лечению пациентов с ПКР, подготовленных группой экспертов (Д.А. Носов, Н.А. Воробьев, О.А. Гладков, В.Б. Матвеев, И.Г. Рузаков, Г.Ю. Харкевич). Он подробно остановился на использовании адъювантной терапии после радикальной нефрэктомии.

В новых рекомендациях RUSSCO сказано, что после радикального хирургического лечения независимо от стадии адъювантная ле-

карственная и/или лучевая терапия не проводится, поскольку не способствует увеличению безрецидивной и общей выживаемости. В настоящее время нет данных, которые свидетельствовали бы об эффективности таргетной терапии в целях профилактики развития метастазов у больных, подвергшихся радикальной нефрэктомии. Недавно были опубликованы первые результаты исследования ASSURE, в котором пациентам с промежуточным и высоким риском развития метастазов сразу после радикального хирургического лечения ПКР назначали таргетную терапию сунитинибом и сорафенибом<sup>16</sup>. Резуль-



Д.М.Н.  
Д.А. Носов

таты не показали преимущества таргетных препаратов перед плацебо: в группах сунитиниба и сорафениба, как и в группе плацебо, медиана ВВП составила около шести лет.

<sup>16</sup> Haas N.B., Manola J., Flaherty K. et al. Dose analysis of ASSURE (E2805): Adjuvant Sorafenib or Sunitinib for Unfavorable Renal Carcinoma, an ECOG-ACRIN-led, NCTN phase 3 trial [ASCO abstract 4508] // J. Clin. Oncol. 2015. Suppl. 33.



Докладчик также отметил, что больным метастатическим раком почки с неблагоприятным прогнозом не следует выполнять паллиативную нефрэктомия до начала таргетной терапии. В рекомендациях RUSSCO, основанных на данных доказательной медицины, предусмотрено, что выполнение паллиативной нефрэктомии улучшает общую выживаемость пациентов с наличием не более трех факторов риска по шкале Heng. Больным мПКР с неблагоприятным прогнозом (более трех факторов риска) на первом этапе лечения следует проводить таргетную терапию.

Удаление солитарных и единичных метастазов можно рассматривать в качестве лечебного подхода у отдельных больных ПКР с благоприятным прогнозом по критериям MSKCC.

В настоящее время для лечения мПКР помимо ИФН-альфа и интерлейкина 2 зарегистрированы семь таргетных препаратов: ингибиторы VEGFR сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, моноклональное антитело к VEGF бевацизумаб, ингибиторы mTOR темсиролимус, эверолимус.

Представленные в новых клинических рекомендациях режимы назначения препаратов в большинстве своем стандартны и мало чем отличаются от таковых в международных рекомендациях. Отличия состоят лишь в появлении еще одного дополнительного режима назначения сунитиниба, альтернативного стандартному, и возможности повышения дозы акситиниба.

Альтернативный режим предполагает назначение сунитиниба в течение двух недель с последующим однонедельным перерывом. Изменение режима допустимо только при появлении нежелательных явлений 3–4-й степени при применении сунитиниба в стандартном режиме (четыре недели прием, две недели перерыв). Альтернатив-

В настоящее время для лечения метастатического почечно-клеточного рака зарегистрированы семь таргетных препаратов: ингибиторы VEGFR сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, моноклональное антитело к VEGF бевацизумаб, ингибиторы mTOR темсиролимус, эверолимус

ный режим способствует снижению частоты нежелательных явлений с 45 до 8%.

В рекомендациях RUSSCO предусмотрена возможность оптимизации дозы акситиниба с 5 мг два раза в день до 7 мг два раза в день через две недели терапии и далее до 10 мг два раза в день в отсутствие нежелательных явлений 3–4-й степени. При этом значения артериального давления не должны превышать 150/90 мм рт. ст.

Д.А. Носов представил последовательность системной терапии мПКР. Если у ранее не леченных пациентов с любым прогнозом имеются симптомы болезни, первичная опухоль, то в качестве стандарта терапии им можно назначить сунитиниб или комбинацию «бевацизумаб + ИФН-альфа» либо пазопаниб, а в качестве альтернативы сорафениб.

У пациентов с неблагоприятным прогнозом стандартной терапией является темсиролимус.

У пациентов с благоприятным прогнозом и без симптомов болезни, которым удалена первичная опухоль, в отдельных случаях применяется ИФН-альфа при условии тщательного мониторинга эффективности терапии и возможности применения таргетных препаратов при прогрессировании заболевания.

Терапия второй линии при прогрессировании после терапии ИТК предусматривает применение акситиниба или эверолимуса. В случае прогрессирования после терапии ИФН-альфа возможно

назначение сунитиниба, пазопаниба, акситиниба, сорафениба.

У отдельных больных, ранее ответивших на терапию ингибиторами VEGFR (сунитиниб), повторное назначение этих препаратов может иметь успех, если интервал между прекращением и возобновлением лечения превышает шесть месяцев.

### Заключение

Заболелаемость местнораспространенным и метастатическим раком почки в нашей стране остается высокой. Клинические результаты удалось улучшить благодаря новым подходам к лечению мПКР с использованием таргетной терапии. Особая роль в терапии пациентов с мПКР отводится последовательному применению таргетных препаратов, оптимизации доз и режимов лечения, что способствует снижению токсичности и увеличению продолжительности терапии.

Согласно результатам большинства клинических исследований и клиническим рекомендациям по ведению больных мПКР, сунитиниб (Сутент) является стандартом терапии первой линии, препарат второго поколения ИТК акситиниб (Инлита) – терапии второй линии вне зависимости от первой линии (цитокины или ИТК). Темсиролимус (Торизел) применяется в терапии пациентов с мПКР с неблагоприятным прогнозом. ☺

Онкология