



Анализ осложнений, возникающих при лечении распространенного рака почки сунитинибом, и их коррекция

А.А. Клименко, С.А. Иванов

Адрес для переписки: Сергей Анатольевич Иванов, oncurolog@gmail.com

В статье приведены результаты лечения больных распространенным раком почки, получавших сунитиниб – препарат группы блокаторов ангиогенеза и ингибиторов тирозинкиназ. В ходе лечения в группе благоприятного и промежуточного прогноза (44 пациента, имеющих отдаленные метастазы рака почки) безрецидивная выживаемость составила 13 месяцев, общая выживаемость – 22 месяца.

Проанализированы все осложнения, связанные с применением сунитиниба. Результаты лечения позволяют рекомендовать применение сунитиниба для лечения больных метастатическим раком почки, подчеркивается необходимость своевременной профилактики осложнений данного лечения.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, таргетная терапия, сунитиниб, нежелательные явления

Введение

Ангиогенез – это важный патогенетический механизм роста злокачественного новообразования и диссеминации опухолевого процесса, в связи с чем одними из основных объектов таргетной терапии являются внутриклеточные мишени,

вовлеченные в процесс стимуляции ангиогенеза и опухолевого роста. В настоящее время разработано несколько препаратов, которые влияют на разные внутриклеточные мишени, относящиеся к патогенетическому пути, связанному с инактивацией гена VHL.

Однако мишени таргетных препаратов неспецифичны. Они определяются в нормальных клетках и тканях организма, обеспечивая их физиологические функции (рост, дифференцировку, репарацию и т.д.). Таким образом, токсический спектр целенаправленной терапии определяется механизмом действия и распределением препарата в организме, дозой и длительностью его применения, а также временем полужизни лекарственного средства. В этой связи побочные реакции при применении ингибиторов тирозинкиназ могут наблюдаться со стороны:

- сердечно-сосудистой системы: изменение артериального давления, тромбозы, нарушения, выявленные на ЭКГ, аритмии, мио- или перикардиты, инфаркт миокарда, кардиомиопатия, сердечная недостаточность (чаще левожелудочковая);
- дыхательной системы: двусторонние инфильтраты в легких,



- интерстициальный пневмонит, облитерирующий бронхиолит;
- мочевыделительной системы: протеинурия, микроангиопатия, нефротический синдром, почечная недостаточность;
 - желудочно-кишечного тракта: диарея, мукозиты, перфорации, фистулы;
 - центральной нервной системы: синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии;
 - эндокринных желез: гипопаратиреоидизм;
 - костного мозга;
 - кожи: ладонно-подошвенный синдром, сыпь [1].

Именно поэтому раннее и, особенно, отсроченное (на фоне длительного приема препарата) развитие осложнений оказывает огромное влияние на возможность дальнейшего проведения таргетной терапии и ее эффективность.

Сунитиниб – это таблетированный ингибитор тирозинкиназы, который воздействует на все известные виды рецепторов факторов роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor, PDGF) и эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), участвующих в процессе роста опухоли, патологическом ангиогенезе и метастазировании (vascular endothelial growth factor receptors (VEGFRs), platelet-derived growth factor receptor alpha и beta (PDGFR-a и PDGFR-b), c-KIT и FMS-like tyrosine kinase-3 (FLT-3)). Препарат был одобрен в Европе в 2007 г. в качестве первой и второй линий терапии распространенного рака почки, в настоящее время рекомендован и активно применяется в повседневной практике при лечении больных с благоприятным и промежуточным прогнозом заболевания по критериям MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) [2, 3].

Побочные эффекты и осложнения, вызываемые таргетной терапией, нередко требуют коррекции дозы или даже отмены препарата, что, естественно, сказывается на эффективности противоопухолевой терапии. Известно,

что эффективность таргетной терапии связана с применением таргетного препарата в адекватной дозе и продолжительностью лечения. В этой связи становится очевидной важность профилактики и коррекции нежелательных явлений. Чаще всего побочные эффекты при приеме сунитиниба проявляются в виде общей слабости, гипертонии, осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея), кожных проявлений, нарушении функции щитовидной железы (гипотиреоз), а также в виде изменений показателей крови (повышение трансаминаз, билирубина, лейкопении и тромбоцитопении) [4, 5].

Материалы и методы

В Российском научном центре рентгенорадиологии Минздрава России с 2007 г. было проведено лечение 56 больных с распространенным почечно-клеточным раком, в том числе 44 больных с хроническим и промежуточным прогнозом, которые получали сунитиниб в качестве лекарственной терапии (табл. 1). У 13 (23%) больных распространенный процесс выявлен до хирургического этапа лечения, в связи с чем операция носила циторедуктивный характер. 4 (7%) пациента получали дистанционную лучевую терапию по поводу болевого синдрома. Прогрессирование заболевания в сроки от 1 года до 5 лет зарегистрировано у 31 (55%) больного.

Сунитиниб назначался по стандартной схеме – 50 мг/сут ежедневно в режиме 4/2 (4 недели лечения с последующим перерывом в течение 2 недель). Прием препарата прекращался в случае подтвержденного прогрессирования заболевания, развития выраженных побочных эффектов или по желанию пациента.

Состояние больных отслеживалось каждые 30 дней. Собирались информация о нежелательных явлениях, проводились лабораторные исследования: биохимический анализ крови (глюкоза,

Таблица 1. Характеристика больных, получавших лечение сунитинибом (n = 56)

Характеристика	Число больных, n (%)
Пол:	
■ мужской	23 (41%)
■ женский	33 (59%)
Предшествовавшее лечение	
■ нефрэктомия	51 (91%)
■ лучевая терапия	4 (7%)
■ терапия цитокинами	30 (54%)
■ первая линия терапии	26 (46%)
Светлоклеточный вариант рака	52 (92%)
Группы прогноза в соответствии с критериями MSKCC	
■ благоприятный	18 (23%)
■ промежуточный	26 (46%)
■ неблагоприятный	12 (21%)
Распространенность опухолевого процесса	
■ солитарный очаг	8 (14%)
■ два опухолевых очага	21 (37%)
■ множественные очаги	27 (48%)
Области метастазирования	
■ легкие	29 (51%)
■ лимфатические узлы	17 (30%)
■ кости	11 (19%)
■ другое*	7 (10%)

* Надпочечники, почка, печень, забрюшинное пространство.

билирубин общий, щелочная фосфатаза, аланин- и аспартат-аминотрансфераза, мочевины, креатинин), коагулограмма, гормоны щитовидной железы, общий анализ мочи.

Один раз в 3 месяца выполнялась компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза с болюсным

Проведение своевременных профилактических мероприятий и коррекция возникающих нежелательных явлений во время лечения сунитинибом улучшают переносимость препарата и позволяют применять его более длительно, что сказывается на противоопухолевой эффективности терапии.



Таблица 2. Эффективность терапии сунитинибом: частота ответной реакции через 24 месяца терапии (n = 44)*

Ответ на терапию	Частота ответной реакции, n (%)
Общий ответ:	28 (64%)
■ полный ответ	■ 0
■ частичный ответ	■ 15 (34%)
■ стабилизация	■ 9 (21%)
■ регрессия	■ 4 (9%)
Прогрессирование	16 (36%)

* Пациенты с благоприятным и промежуточным прогнозом метастатическим почечно-клеточным раком.

усилением; один раз в 6 месяцев – остеосцинтиграфия; по показаниям – электрокардиография; при наличии клинических проявлений – компьютерная томография головного мозга.

Был проведен анализ токсичности проводимой терапии. Слабость в той или иной степени отмечалась у всех больных, слабость 3-й степени – у 4 больных, что потребовало временной отмены препарата (один цикл), слабость 2-й степени – у 36 больных (в этих случаях никаких дополнительных действий не предпринималось). Контролируемое повышение артериального давления отмечено у 39 больных, из которых 22 уже до

Таблица 4. Изменение лабораторных показателей в процессе лечения сунитинибом (n = 44)

Лабораторные изменения	Всего пациентов, %	Пациентов с изменениями 3–4 степени, %
Повышение АЛТ	26	3
Повышение АСТ	41	< 1
Повышение общего билирубина	12	0
Повышение ЩФ	20	0
Повышение креатинина	34	0
Лимфопения	33	8
Тромбоцитопения	44	5
Лейкопения	45	1
Нейтропения	42	7
Анемия	22	< 1

ЩФ – щелочная фосфатаза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаргатаминотрансфераза.

Таблица 3. Нежелательные явления при приеме сунитиниба (n = 44)

Нежелательные явления	Всего, n	3–4-й степени, n
Слабость	36	4
Повышение артериального давления	39	5
Диарея	32	14
Тошнота	11	0
Анорексия	8	0
Ладонно-подошвенный синдром	15	0
Гипотиреоз	26	2
Отеки	22	1

начала проведения таргетной терапии принимали гипотензивные препараты по поводу гипертонической болезни. У 5 пациентов в связи с некупируемой артериальной гипертонией (3-я степень тяжести осложнений) временно был отменен прием сунитиниба, 26 пациентам была подобрана индивидуальная терапия: подъемы артериального давления были в пределах 150/90 мм рт. ст., 7 пациентов продолжали ранее назначенную гипотензивную терапию. Диарея разной степени выраженности наблюдалась практически у всех больных. У 14 больных форме (3-я степень тяжести осложнений), что потребовало временной отмены проводимой терапии. У 32 больных отмечена диарея 2-й степени тяжести, что не требовало отмены препарата и редукции дозы.

Незначительные (1-я степень тяжести осложнений) изменения кожных покровов (эритема) отмечены у 15 больных.

Нарушение функции щитовидной железы выявлено у 26 больных, 17 больным была назначена дополнительная заместительная гормональная терапия в связи с развитием клинически значимого гипотиреоза (2-я степень тяжести осложнений).

Результаты

Были проанализированы результаты лечения сунитинибом пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом заболевания

(n = 44). Через 24 месяца терапии частичный ответ зарегистрирован у 15 (34%) больных, стабилизация – у 9 (21%) и регрессия – у 4 (9%). Помимо этого, у 12 (27%) из 44 больных отмечена стабилизация в течение 15 месяцев, у 4 (9%) больных – стабилизация в течение 9 месяцев с последующим прогрессированием заболевания (табл. 2). В течение первого полугодия лечения погибли 6 больных, которые относились к группе промежуточного прогноза, имели множественные метастазы, в большинстве случаев – костные.

Основными нежелательными явлениями, развившимися на фоне терапии сунитинибом, были слабость, артериальная гипертония, диарея, гипотиреоз (табл. 3).

При проведении контроля анализа крови выявлены такие изменения показателей, как повышение уровней щелочной фосфатазы, общего билирубина, аланин- и аспаргатаминотрансферазы, креатинина и др. (табл. 4).

Обсуждение результатов

В процессе применения сунитиниба в стандартном режиме в первой и второй линии терапии больных метастатическим почечно-клеточным раком было выявлено, что безрецидивная выживаемость составила 13 месяцев, общая выживаемость – 22 месяца.

Результаты терапии сунитинибом были лучше в группе пациентов с единичными паренхиматозными метастазами. В то же время



лечение было менее эффективным у больных, имеющих метастазы в кости и/или множественные метастатические очаги (> 2). Полученные клинические данные сходны с данными других авторов и международных исследований. Среди основных нежелательных явлений при проведении терапии сунитинибом нами были определены слабость, артериальная гипертония, диарея, гипотиреоз.

Всем пациентам во время лечения проводился мониторинг артериального давления. В случаях повышения артериального давления назначалась гипотензивная терапия и продолжалась терапия сунитинибом. При возникновении стойкой гипертензии на фоне гипотензивной терапии доза сунитиниба снижалась до 37,5 мг, если нормализовать артериальное давление не удавалось – до 25 мг. В случае отсутствия эффекта применяемых мер сунитиниб временно отменялся, а гипотензивная терапия усиливалась. Назначение гипотензивных препаратов проводилось кардиологом.

Таргетная терапия сунитинибом редко осложняется развитием выраженных нежелательных явлений (3–4-й степени тяжести), требующих проведения специального лечения и/или отмены проводимой терапии, и в целом хорошо переносится.

Пациентов, у которых был выявлен гипотиреоз, консультировал эндокринолог, им назначалась заместительная гормональная терапия, в большинстве случаев отмена сунитиниба не требовалась. При возникновении диареи пациентам рекомендовалась щадящая диета, ограничение приема раздражающих продуктов, назначались ферментативные препараты, антациды, обволакивающие средства.

Выводы

Применение сунитиниба у больных метастатическим почечно-клеточным раком увеличивает общую и безрецидивную выживаемость. Терапия сунитинибом

редко осложняется развитием выраженных нежелательных явлений (3–4-й степени тяжести), требующих проведения специального лечения и/или отмены проводимой терапии, и в целом хорошо переносится.

Проведение своевременных профилактических мероприятий и коррекция возникающих нежелательных явлений во время лечения сунитинибом способствует улучшению переносимости препарата и позволяет применять его более длительно, что сказывается на противоопухолевой эффективности терапии, увеличивает безрецидивную выживаемость и повышает качество жизни данной категории пациентов. ☺

Литература

1. Чубенко В.А. Осложнения таргетной терапии // Практическая онкология. 2010. Т. 11. № 3. С. 193–195.
2. Escudier B., Eisen T., Porta C. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2012. Suppl. 7. P. vii165–vii171.
3. Kidney Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2012. Ver. 2 // www.NCCN.org
4. 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.
5. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon (IFN)-alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 22. P. 3584–3590.

Analysis of complications arising from treatment of advanced kidney cancer sunitinib and their correction

A.A. Klimenko, S.A. Ivanov

Russian Scientific Center of Roentgen Radiology (RSCRR) of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Sergey Anatolyevich Ivanov, oncurolog@gmail.com

The authors present the results of the study of efficacy and safety of a new multitargeted tyrosine-kinase inhibitor (TKI) sunitinib in patients with advanced kidney cancer. In the group of favorable and intermediate prognosis (44 patients with distant metastases of renal cancer) disease-free survival was 13 months, the overall survival rate – 22 months. All the complications associated with the use of sunitinib have been analyzed. Thus, sunitinib is recommended for the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. The doctor should be aware of the possible complications and their timely prevention.

Key words: renal cell cancer, targeted therapy, sunitinib, adverse events