



¹ ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздравсоцразвития России

² РУДН, кафедра урологии с курсом онкоурологии, Городская клиническая больница № 20

Сунитиниб как препарат первой и второй линии терапии метастатического рака почки

К.м.н. А.А. КЛИМЕНКО¹, д.м.н., проф. А.Д. КАПРИН²,
д.м.н. А.Ю. ПАВЛОВ¹, к.м.н. С.А. ИВАНОВ¹

Авторы приводят результаты собственных наблюдений лечения больных метастатическим раком почки. В качестве первой и второй линий терапии использовался сунитиниб – препарат группы блокаторов ангиогенеза и ингибиторов тирозинкиназ. Терапия проведена 56 пациентам, имеющим отдаленные метастазы рака почки. В ходе лечения безрецидивная выживаемость составила 13 месяцев, общая выживаемость – 22 месяца. Результаты лечения позволяют рекомендовать применение сунитиниба для лечения больных распространенным раком почки.

Введение

На рак почки в структуре онкологических заболеваний приходится около 4%. По темпам прироста онкологической заболеваемости в России почечно-клеточный рак (ПКР) устойчиво занимает у женщин третье место после рака полости рта и глотки и центральной нервной системы (ЦНС), а у мужчин – четвертое место после рака предстательной и щитовидной желез и ЦНС. Ежегодно в Рос-

сии от рака почки умирают более 8 тыс. человек. Стандартизованный показатель заболеваемости населения России злокачественными опухолями почки составляет 8,09 на 100 тыс. населения [1]. Рост заболеваемости раком почки частично обусловлен как улучшением диагностики на основе современных инструментальных исследований, таких как трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ), компью-

терная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), так и ростом истинной заболеваемости раком почки. В настоящее время в 25–40% случаев заболевание выявляют случайно при профилактическом обследовании. Мужчины болеют в 2 раза чаще, чем женщины, в основном на 5–7-м десятилетии жизни. Частота почечно-клеточного рака постепенно увеличивается. Пятилетняя выживаемость при этой патологии достигает 60%. Однако при наличии метастазов 2-летняя выживаемость колеблется от 0 до 20%. От 25 до 50% больных имеют метастазы на момент установления диагноза. Более того, приблизительно у половины больных после радикальной нефрэктомии впоследствии появляются метастазы. Ангиогенез является одним из ключевых патогенетических механизмов роста злокачественного новообразования и диссеминации опухолевого процесса,



в связи с чем одними из основных целей противоопухолевой таргетной терапии являются внутриклеточные мишени, вовлеченные в процесс стимуляции ангиогенеза и опухолевого роста. В настоящее время разработано несколько препаратов, влияющих на разные внутриклеточные мишени, относящиеся к патогенетическому пути, связанному с инактивацией гена VHL.

Сунитиниб – таблетированный ингибитор тирозинкиназ, который воздействует на все известные виды рецепторов к PDGF и VEGF (VEGFRs, PDGFR- α , PDGFR- β , c-KIT и FLT-3), участвующих в процессе роста опухоли, патологическом ангиогенезе и метастазировании. Препарат был одобрен в Европе с 2007 г. в качестве первой и второй линий терапии распространенного рака почки и в настоящее время рекомендован в качестве стандарта лечения больных с благоприятным и промежуточным прогнозом заболевания по критериям MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) (табл. 1). Основываясь на числе имеющихся факторов риска, R.J. Motzer и соавт. [2, 3] предложили стратифицировать больных на три группы прогноза (табл. 2). На основании проведенных многоцентровых международных исследований [4–6] была разработана и предложена тактика проведения лечения данной болезни в зависимости от группы прогноза (табл. 3).

Материалы и методы

В ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздравсоцразвития России было проведено лечение 56 больных с распространенным почечно-клеточным раком, которые получали сунитиниб в качестве лекарственной терапии. Характеристика пациентов приведена в таблице 4. У 13 (23%) больных распространенный процесс выявлен до хирургического этапа лечения, в связи с чем операция носила циторедуктивный характер. Четыре (7%) пациента

Таблица 1. Прогностические факторы риска (на основании критериев MSKCC)

Факторы риска	Определение
Низкий индекс Карновского	< 80%
Низкий гемоглобин сыворотки	< нижней границы нормы
Высокий уровень лактатдегидрогеназы	В 1,5 раза превышающий верхнюю границу нормы
Высокий уровень стандартизованного кальция сыворотки	> 10 мг/дл
Время с момента диагностирования до начала лечения	< 1 года

Таблица 2. Группы прогноза пациентов в зависимости от наличия факторов риска

Группа прогноза	Число факторов риска
Благоприятный прогноз	0
Промежуточный прогноз	1–2
Неблагоприятный прогноз	≥ 3

Таблица 3. Современные рекомендации по лечению метастатического ПКР*

Гистологический вариант и линия терапии	Категория пациентов	Стандарт лечения	Возможная опция
Светлоклеточный рак, 1-я линия	Хороший/промежуточный прогноз	Сунитиниб Бевацизумаб + ИФН (Пазопаниб)	Цитокины (включая ИЛ-2 в высоких дозах) Сорафениб
	Плохой прогноз	Темсиролимус	Сунитиниб
Светлоклеточный рак, 2-я линия	После лечения цитокинами	Сорафениб (Пазопаниб)	Сунитиниб
	После лечения ингибиторами тирозинкиназ	Эверолимус	–
Несветлоклеточный вариант	Нет данных		Темсиролимус Сунитиниб Сорафениб

*Адаптировано по [4–6].

получали дистанционную лучевую терапию по поводу болевого синдрома. Прогрессирование заболевания в сроки от 1 года до 5 лет зарегистрировано у 31 (55%) больного.

Терапия проводилась в стандартном режиме: сунитиниб – 50 мг в сутки 1 раз в день в режиме «4/2» (4 недели лечения с последующим перерывом в течение 2 недель). В связи с развитием нежелательных явлений доза сунитиниба была снижена до 37,5 мг/сут у 11 (20%) пациентов. Лечение было временно приостановлено

у 2 (4%) пациентов из-за развития нежелательных явлений 3-й степени тяжести и затем возобновлено после их купирования. Терапия проводилась до подтвержденного прогрессирования заболевания, развития выраженных побочных эффектов или прекращения приема по желанию пациента.

Мониторинг выполнялся каждые 30 дней. При визитах выявлялись нежелательные явления, проводились лабораторные исследования: биохимический анализ крови (глюкоза, билирубин общий,

Таблица 4. Характеристика больных с ПКР, проходивших лечение в ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России

Характеристика пациентов	Количество (n = 56)
Средний возраст, годы	59,8
Пол, n (%)	
Мужской	23 (41)
Женский	33 (59)
Предшествовавшее лечение, n (%)	
Нефрэктомия	51 (91)
Лучевая терапия	4 (7)
Терапия цитокинами	30 (54)
Первая линия терапии	26 (46)
Светлоклеточный вариант рака, n (%)	52 (92)
Группы прогноза в соответствии с критериями MSKSS, n (%)	
Благоприятный	18 (23)
Промежуточный	26 (46)
Неблагоприятный	12 (21)
Распространенность опухолевого процесса, n (%)	
Солитарный очаг	8 (14)
Два опухолевых очага	21 (37)
Множественные очаги	27 (48)
Области метастазирования, n (%)	
Легкие	29 (51)
Лимфатические узлы	17 (30)
Кости	11 (19)
Другое (надпочечники, почки, печень, забрюшинное пространство)	7 (10)

Таблица 5. Эффективность терапии сунитинибом: частота ответов через 24 месяца терапии

Ответ на терапию	Частота ответа (n = 44)*, n (%)
Полный ответ	0
Частичный ответ	15 (34)
Стабилизация	9 (21)
Регрессия	4 (9)
Итого: общий ответ	28(64)
Прогрессирование	16 (36)

* Пациенты с благоприятным и промежуточным прогнозом метастатического ПКР.

щелочная фосфатаза, аланиновая трансаминаза, аспарагиновая трансаминаза, мочевины, креатинин, коагулограмма), общий анализ мочи. Один раз в 3 месяца выполнялась КТ грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза с болюсным усилением; один раз в 6 месяцев – остеосцин-

тиграфия, по показаниям – электрокардиограмма, при наличии клинических проявлений – КТ головного мозга.

Результаты

Представлен анализ результатов лечения сунитинибом для пациентов с благоприятным и про-

межуточным прогнозом заболевания в первой и второй линии терапии (n = 44). Через 24 месяца терапии частичный ответ зарегистрирован у 15 (34%) из 44 больных, стабилизация – у 9 (20%) и регрессия – у 4 (9%). Помимо этого, у 12 (27%) больных отмечена стабилизация в течение 15 месяцев, у 4 (9%) больных – стабилизация в течение 9 месяцев с последующим прогрессированием заболевания (табл. 5). Шесть больных погибли в течение первых шести месяцев лечения. Данные больные относились к группе неблагоприятного прогноза метастатического ПКР, имели множественные метастазы, в большинстве случаев – костные.

Основными побочными действиями препарата были повышение артериального давления, диарея, слабость. Степень тяжести побочных действий не превышала 2-й. Все побочные действия хорошо контролировались и медикаментозно купировались.

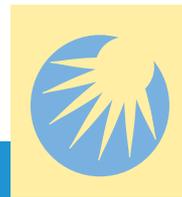
Обсуждение результатов

В процессе применения сунитиниба в стандартном режиме первой и второй линии терапии ПКР нами было выявлено, что безрецидивная выживаемость в общей исследуемой популяции больных почечно-клеточным раком в среднем составила 13 месяцев, общая выживаемость – 22 месяца. Было показано, что результаты терапии сунитинибом лучше в группе пациентов с единичными паренхиматозными метастазами, чем у больных, имеющих метастазы в кости и/или множественные метастатические очаги (> 2).

Выводы

Применение сунитиниба у больных ПКР 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. ☺

Литература
→ С. 63



В.В. РОМИХ, Л.Ю. БОРИСЕНКО, А.В. ЗАХАРЧЕНКО
Аспекты применения специальных урологических средств реабилитации при недержании мочи у мужчин "Molimed Premium for men"

1. Ромих В.В. Недержание мочи и СНМП у больных после лечения рака предстательной железы // Клиническая и экспериментальная урология. 2011. № 2–3. С. 85–87.
2. Рекомендации по ведению больных с нейрогенными нарушениями мочеиспускания / под ред. О.И. Аполихина, В.В. Ромих, Г.Е. Ивановой // Клиническая и экспериментальная урология. 2010. Приложение № 1. 48 с.
3. Жернов А.А., Качмазов А.А. Слингвые операции при недержании мочи у мужчин // Клиническая и экспериментальная урология. 2010. № 3. С. 91–93.
4. Hellström L. Urinary Incontinence and the Use of Incontinence Aids in the Elderly-elderly. Thesis, Göteborg University, 1994.

К.Л. ЛОКШИН
Использование пролонгированной формы ципрофлоксацина при урогенитальных инфекциях

1. Clinical guidelines update 2012 // European Association of Urology. www.uroweb.org/fileadmin/guidelines/2012_Guidelines_large_text_print_total_file.pdf.
2. Stass H., Nagelschmitz J., Brendel E., Schueckler F. Pharmacokinetic characterization of new ciprofloxacin once daily formulation for treatment of uncomplicated urinary tract infections // J. Invest. Med. 2002. Vol. 50. № 6. P. 154A. Abstract 24.
3. CIPRO® XR: application instructions // www.drugs.com/pro/cipro-xr.html.
4. Wagenlehner F.M., Kinzig-Schippers M., Tischmeyer U. et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin XR (1000 mg) versus levofloxacin (500 mg) in plasma and urine of male and female healthy volunteers receiving a single oral dose // Int. J. Antimicrob. Agents. 2006. Vol. 27. № 1. P. 7–14.
5. Henry D.C. Jr., Bettis R.B., Riffer E. et al. Comparison of once-daily extended-release ciprofloxacin and conventional twice-daily ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women // Clin. Ther. 2002. Vol. 24. № 12. P. 2088–2104.
6. Klimberg I., Shockey G., Ellison H. et al. Time to symptom relief for uncomplicated urinary tract infection treated with extended-release ciprofloxacin: a prospective, open-label, uncontrolled primary care study // Curr. Med. Res. Opin. 2005. Vol. 21. № 8. P. 1241–1250.
7. Waugh J., Keating G.M. Ciprofloxacin extended release: in the treatment of urinary tract infections and uncomplicated pyelonephritis // Drugs Aging. 2004. Vol. 21. № 1. P. 55–64.
8. Коган Б.Г., Верба Е.А., Глоба А.И. Опыт клинического применения Цифрана ОД в комплексном лечении больных с хроническим неспецифическим простатитом // Здоровье мужчины. 2004. № 2. С. 141–144.

А.А. КЛИМЕНКО, А.Д. КАПРИН, А.Ю. ПАВЛОВ, С.А. ИВАНОВ
Сунитиниб как препарат первой и второй линии терапии метастатического рака почки

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 г. М., 2008.

2. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A. et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. № 1. P. 289–296.
3. 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.
4. Feldman D.R., Kondagunta G.V., Ronnen E.A. et al. Phase I trial of bevacizumab plus sunitinib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 9. P. 1432–1439.
5. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) / под ред. С.А. Тюляндина, Д.А. Носова, Н.И. Переводчикова. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. 436 с.
6. Giberti C., Oneto F., Martorana G. et al. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases // Eur. Urol. 1997. Vol. 31. № 1. P. 40–48.

Г.А. ВОСКНЯН, К.Л. ЛОКШИН
Перспективы применения ингибиторов 5-альфа-редуктазы в профилактике и лечении рака предстательной железы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вести РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20. № 3. Прил. 1. С. 57.
2. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics // CA Cancer J. Clin. 2011. Vol. 61. № 2. P. 69–90.
3. EAU Guidelines on Prostate Cancer / ed. by A. Heidenreich. EAU, 2010.
4. Labrie F. Adrenal androgens and intracrinology // Semin. Reprod. Med. 2004. Vol. 22. № 4. P. 299–309.
5. Zhou Z.X., Lane M.V., Kempainen J.A. et al. Specificity of ligand-dependent androgen receptor stabilization: receptor domain interactions influence ligand dissociation and receptor stability // Mol. Endocrinol. 1995. Vol. 9. № 2. P. 208–218.
6. Imperato-McGinley J., Sanchez R.S., Spencer J.R. et al. Comparison of the effects of the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride and the antiandrogen flutamide on prostate and genital differentiation: dose-response studies // Endocrinology. 1992. Vol. 131. № 3. P. 1149–1156.
7. Pelletier G., Luu-The V., Huang X. F. et al. Localization by in situ hybridization of steroid 5 alpha-reductase isozyme gene expression in the human prostate and preputial skin // J. Urol. 1998. Vol. 160. № 2. P. 577–582.
8. Rittmaster R.S. 5 alpha-reductase inhibitors // J. Androl. 1997. Vol. 18. № 6. P. 582–587.
9. Li X., Chen C., Singh S.M. et al. The enzyme and inhibitors of 4-ene-3-oxosteroid 5 alpha-oxidoreductase // Steroids. 1995. Vol. 60. № 6. P. 430–441.
10. Uemura M., Tamura K., Chung S. et al. Novel 5 alpha-steroid reductase (SRD5A3, type-3) is overexpressed in hormone-refractory prostate cancer // Cancer Sci. 2008. Vol. 99. № 1. P. 81–86.
11. Debes J.D., Tindall D.J. Mechanisms of androgen-refractory prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351. № 15. P. 1488–1490.
12. Taplin M.E. Drug insight: role of the androgen receptor in the development and progression of prostate cancer // Nat. Clin. Pract. Oncol. 2007. Vol. 4. № 4. P. 236–244.
13. Pienta K.J., Bradley D. Mechanisms underlying the development of androgen-independent prostate cancer // Clin. Cancer Res. 2006. Vol. 12. № 6. P. 1665–1671.