



Индивидуальный подход в выборе таргетной терапии – основа успеха при лечении пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком

Важнейшая задача современной таргетной терапии метастатического рака почки – добиться стабилизации заболевания, а именно: перевести его в хроническое, то есть длительно текущее заболевание, добиться регрессии опухоли и улучшения качества жизни пациентов. На настоящий момент в распоряжении онкоурологов имеется целый ряд современных препаратов таргетной терапии, таких как ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ингибиторы тирозинкиназ, ингибиторы mTOR. Участники симпозиума «Рак почки. Современные достижения и возможности медикаментозного лечения», проведенного компанией «Байер» в рамках VI ежегодного международного конгресса Российского общества онкоурологов, обсудили характерные особенности наиболее известных препаратов, относящихся к каждой из упомянутых групп, современные подходы к лечению рака почки и роль различных факторов, влияющих на эффективность терапии.



Проф.
П. Гёбель

Рак почки как хроническое заболевание. Оптимизация подходов к последовательной терапии

Открыл симпозиум доклад доктора медицинских наук, профессора отделения урологии университетской клиники г. Эрланген, Германия, Петера ГЁБЕЛЯ (Peter Goebell). Как отметил докладчик, рак почки имеет несколько форм. Наиболее распространенным является светлоклеточный рак, за которым

следует папиллярный рак (тип 1 и тип 2) и затем более редко встречающиеся гистологические типы, такие как хромофобная почечно-клеточная карцинома, карцинома из собирательных трубочек, медуллярный рак и неклассифицированные карциномы. Лечение всех форм почечно-клеточного рака является трудной задачей. Новые препараты, которые появились в последнее время, дают возможность преобразовать метастатическую почечно-клеточную карциному в хроническое заболевание, которое поддается длительной терапии. В настоящее время в лечении почечно-клеточного рака используются препараты нескольких групп, которые обладают раз-

Для выбора терапии необходимо оценить все факторы риска, строение и локализацию опухоли, наличие метастазов, побочные эффекты препаратов, индивидуальные особенности пациента, токсичность лечения.



«Рак почки. Современные достижения и возможности медикаментозного лечения»

ными механизмами действия. Это цитокины, интерфероны альфа, для таргетной терапии – бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, темзиролимус и эверолимус. Бевацизумаб является моноклональным антителом к VEGF. Сорафениб и сунитиниб – ингибиторы тирозинкиназ. Совершенно иначе воздействуют на опухолевые клетки темзиролимус и эверолимус – они блокируют киназы mTOR.

Главный вопрос, который необходимо решить специалисту при назначении терапии, – какую группу препаратов выбрать. Для выбора терапии необходимо оценить все факторы риска, строение и локализацию опухоли, наличие метастазов, побочные эффекты препаратов, индивидуальные особенности пациента, токсичность лечения. Следует заранее предусмотреть, какой препарат будет использоваться в случае необходимости замены терапии.

Существует несколько критериев оценки риска, разработанные Мемориальным онкологическим центром Слоана – Кеттеринга (Memorial Sloan – Kettering Cancer Center, MSKCC), США¹, а в более позднее время – Кливлендским клиническим фондом (Cleveland Clinic Foundation), США^{2, 3}. Новые критерии оценки риска были разработаны международной группой онкологов⁴. Эти критерии во многом совпадают. Так, прогноз неблагоприятен для пациента в том случае, если

у него в крови отмечается пониженное содержание гемоглобина и повышенное содержание лактатдегидрогеназы. Также, согласно обновленным критериям риска, вероятность неблагоприятного прогноза для пациента повышается при анемии, гиперкальциемии, тромбоцитозе. Как отметил профессор Гёбель, по мере развития онкологии критерии уточняются. К настоящему времени разработано 4 схемы лечения почечно-клеточного рака, которые врач выбирает индивидуально для каждого пациента. Так, рекомендации рабочей группы Европейского общества медицинской онкологии (European Society of Medical Oncology, ESMO)⁵ содержат четкие указания в отношении способов терапии светлоклеточного рака, но не в отношении других его форм. Незначительно отличаются от них рекомендации Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU)⁶, хотя они более подробны. Сам профессор Гёбель, по его признанию, отдает предпочтение рекомендациям Всеобщей национальной сети по онкологии (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), США⁷.

Согласно данным рекомендациям, препараты первой линии терапии выбирают в соответствии с критериями риска, причем в зависимости от состояния пациента может быть назначен один из шести препаратов – сунитиниб, темзиролимус, бевацизумаб, па-

зопаниб, сорафениб или высокие дозы интерлейкина-2. При выборе терапии второй линии необходимо учитывать последовательность приема разных препаратов. «Возможности врача при выборе лекарств второй линии терапии шире», – отметил немецкий специалист.

Почти в 50% случаев в качестве препаратов первой линии терапии назначаются ингибиторы тирозинкиназ. Еще чаще эти препараты применяются во второй линии терапии; наиболее часто используемым является сорафениб. В Германии его назначали 36,1% пациентов. Из препаратов других групп с подобной частотой назначался только темзиролимус (23,7%), значительно реже – бевацизумаб (7,7%) и прочие (12,4%). Профессор Гёбель считает, что у пациентов с солитарными и единичными метастазами рака почки наиболее эффективным является проведение хирургического вмешательства – удаления первичной опухоли и метастазов. Однако вопрос о проведении последующей адьювантной терапии остается открытым.

При наличии у пациента опухоли небольшого размера, множественных метастазов, сопутствующих заболеваний, без обусловленных опухолью симптомов, целесообразность хирургического вмешательства (нефрэктомии) неоднозначна. Необходимо проведение дальнейших клинических исследований с целью вы-

¹ 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.

² 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.

³ Mekhail T.M., Abou-Jawde R.M., BouMerhi G. et al. Validation and extension of the Memorial Sloan – Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. № 4. P. 832–841.

⁴ Heng D.Y., Xie W., Bjarnason G.A. et al. A unified prognostic model for first- and second-line targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results from a large international study // J. Clin. Oncol. (ASCO Meeting Abstracts). 2010. Vol. 28. № 15s (Suppl.). Abstract 4523.

⁵ Escudier B., Kataja V. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2010. Vol. 21. Suppl. 5. P. v137–139.

⁶ Ljungberg B., Cowan N.C., Hanbury D.C. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update // Eur. Urol. 2010. Vol. 58. № 3. P. 398–406.

⁷ Molina A.M., Motzer R.J. et al. Clinical Practice Guidelines for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: today and tomorrow // The Oncologist. 2011. Vol. 16. Suppl. 2. P. 45–50.

Онкология



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

явления возможностей неоадьювантной терапии. Трудно сделать выбор между неоадьювантной терапией и хирургическим удалением первичной опухоли.

В частности, неизвестно, насколько эффективна терапия сунитинибом (50 мг/день) по сравнению с нефрэктомией в сочетании с последующим курсом лечения сунитинибом (50 мг/день). Ответ на этот вопрос должны дать клинические испытания.

Важно отметить, что цель химиотерапии при раке почки – это задержка развития опухоли. Излечение от почечно-клеточного рака достигается очень редко. О критериях успеха лечения рака профессор Гёбель рассказал на примере нескольких клинических случаев. Из полученных результатов следует, что у 62–70% пациентов с почечно-клеточным раком можно добиться частичного улучшения состояния или его стабилизации.

Немецкий ученый рассказал о результатах небольшого исследования, которое свидетельствует, что можно продлить жизнь пациентов, применяя по очереди различные препараты. Необходимо также улучшить переносимость препаратов пациентами. Это позволяет длительно использовать один и тот же препарат, в некоторых случаях – около года. Для улучшения переносимости препаратов при наличии симптомов токсичности 3–4 степени возможно уменьшение дозы. При этом отмечено, что сорафениб пациентами переносится лучше, чем другие ингибиторы тирозинкиназ, в частности сунитиниб. Так, крупное клиническое исследование переносимости сорафениба и сунитиниба показало, что в первые 3 месяца терапии пришлось уменьшить дозу пациентам, принимающим сунитиниб, в 23% случаев, а пациентам, принимающим сорафениб, – только в 4,2% случаев. Во время проведения курса терапии первой линии дозу препарата были вынуждены уменьшить 35,5% пациентов, принимающих сунитиниб, и только

16,9% пациентов, принимающих сорафениб.

Один из важнейших вопросов, по мнению профессора из Германии, заключается в том, как сочетаются препараты, применяемые последовательно. Достоинство препаратов из группы ингибиторов тирозинкиназ, к числу которых принадлежит сорафениб и сунитиниб, состоит в том, что у них нет перекрестной резистентности. В то же время неясно, какая последовательность использования пре-

В любом случае, как указал профессор Гёбель, ингибиторы тирозинкиназ стали неотъемлемой частью последовательной терапии, применяются как в первой, так и во второй линиях.

Последовательная терапия в ряде случаев весьма сложна и включает не только третью (пример: сунитиниб в первой линии, сорафениб во второй, эверолимус в третьей), но и четвертую линию терапии. Есть примеры, когда удавалось приостановить рост опухоли на

Сорафениб (Нексавар) может с одинаковым успехом использоваться как препарат и первой, и второй линии терапии. Его можно применять в любой последовательности с другими ингибиторами тирозинкиназ.

паратов является наилучшей. Проводившиеся ранее клинические исследования дали неоднозначные результаты. Окончательный ответ профессор Гёбель надеется получить в ходе дальнейших клинических исследований.

В современной практике врачи используют различные последовательности препаратов примерно с одинаковым успехом. Так, аналогичные результаты дает применение сорафениба в первой линии с сунитинибом во второй линии и сунитиниба в первой линии терапии с сорафенибом во второй линии. Разные специалисты по своему усмотрению назначают эти лекарства в различной последовательности.

Как отметил докладчик, главная современная дилемма на сегодняшний день – это эффективность препаратов разных групп для терапии почечно-клеточного рака. Часть специалистов считают, что это ингибиторы тирозинкиназ (сорафениб, сунитиниб), другие отдадут предпочтение блокаторам mTOR (темзиролимус и др.). Спор между двумя группами медиков могут разрешить лишь дальнейшие клинические исследования.

четырёх линиях терапии в течение более двух лет: бевацизумаб с интерфероном – 10,2 мес., сорафениб – 6 мес., сунитиниб – 6,5 мес., эверолимус – 4 мес. Или: бевацизумаб с интерфероном – 10,2 мес., сорафениб – 6 мес., акситиниб – 7,4 мес., эверолимус – 4 мес. Таким образом удастся продлить жизнь пациентов.

По мнению профессора Гёбеля, сорафениб (Нексавар) обладает большими преимуществами перед другими ингибиторами тирозинкиназ вследствие его профиля токсичности. Он может с одинаковым успехом использоваться как препарат и первой, и второй линии терапии. Его можно применять в любой последовательности с другими ингибиторами тирозинкиназ. Затем возможно назначить препарат из группы ингибиторов mTOR, например темзиролимус.

Таким образом, хотя метастатическая почечно-клеточная карцинома принадлежит к числу наиболее злокачественных видов рака, она постепенно переходит в разряд заболеваний, которые можно контролировать месяцы и годы.



«Рак почки. Современные достижения и возможности медикаментозного лечения»

Дифференцированный подход к лечению пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком



Д.м.н., проф.
В.Б. Матвеев

Выступая на симпозиуме, ведущий отделением урологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, президент Российского общества онкоурологов (РООУ), член Европейского общества урологов, член Европейской организации по исследованиям и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC), доктор медицинских наук, профессор Всеволод Борисович МАТВЕЕВ подчеркнул, что ни один таргетный препарат на сегодняшний день не является универсальным при лечении больших метастатическим раком почки. В этой связи для выбора терапевтического подхода очень важна индивидуальная оценка больных, и препараты, используемые в каждой линии таргетной терапии, должны назначаться с учетом всех объективных факторов. Это значит, что необходимо учитывать как характеристики конкретного больного и его варианта заболевания, так и особенности препаратов, которые могут существенным образом различаться.

В.Б. Матвеев выразил сожаление, что какие бы препараты таргетной терапии ни применялись, случаи достижения полной ремиссии крайне редки. Поэтому основная задача на сегодняшнем этапе – контроль над заболеванием, улучшение качества жизни больного и снижение стоимости лечения. Рак почки, отметил В.Б. Матвеев, можно рассматривать как хроническое заболевание, которое можно лечить различными таргетными препаратами в разных последовательностях. Очевидно поэтому, что чем более длительное время пациент переносит лечение, тем большей продолжительности жизни этого пациента удастся достичь. Соответственно, один из самых важных моментов,

определяющих выбор того или иного препарата для таргетной терапии, – это переносимость лечения, обусловленная токсичностью препарата и способностью организма пациента выдерживать лечение. Несмотря на то что все таргетные препараты являются токсичными и всем им свойственны общие нежелатель-

Сорафениб увеличивает выживаемость без прогрессирования заболевания практически в два раза у пациентов младше и старше 70 лет, при этом частота возникновения нежелательных явлений одинакова в обеих возрастных группах.

ные побочные явления (НЯ) – слабость, гипертензия и диарея, – каждый из препаратов помимо этого вызывает характерные для него побочные эффекты, появление которых часто зависит от того, в какой последовательности назначались препараты. Соответственно, можно варьировать токсичность таргетной терапии и, следовательно, ее переносимость пациентами.

В частности, комбинация бевацизумаба с интерфероном (ИФН) способна вызывать перфорацию различных отделов желудочно-кишечного тракта, кровотечения, тромбоемболические осложнения, анорексию, протеинурию. Исследование III фазы показало, что при применении комбинации «бевацизумаб + ИФН» у 60% больных отмечалась токсичность 3 степени, и практически каждый третий больной был вынужден прекратить лечение из-за токсичности. Побочные эффекты, характерные для ингибиторов mTOR, – гипергликемия, гиперхолестеринемия и гиперлипидемия. Важно, что при применении, например, темзи-ролимуса развиваются НЯ, такие

как астения, анемия и миелотоксичность 3–4 степени. Для эверолимуса характерны пневмониты, инфекционные осложнения и стоматиты. При применении темзи-ролимуса отмена терапии требуется в 7% случаев, при лечении эверолимусом – в 13%; необходимость в уменьшении дозы при применении темзи-ролимуса возникает в 23%, при использовании эверолимуса – в 7% случаев.

Для ингибиторов тирозинкиназы характерны кожные реакции, ладонно-подошвенный синдром (ЛПС), мукозит, нейтропения, анемия. Среди этой группы препаратов, отметил В.Б. Матвеев, особого внимания заслуживает сорафениб. Установлено, что сорафениб вызывает наименьшее количество НЯ 3–4 степени: «Сорафениб обладает наименьшей токсичностью среди ингибиторов тирозинкиназы, это проявляется в отношении всех НЯ. Установлено, что в случае применения сорафениба лечение прекратили лишь 10% пациентов, а уменьшение дозы потребовалось только 13% больных, перерывы в лечении были вынуждены делать 21% больных (общее количество



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

больных – 451). Для сравнения, в случае применения сунитиниба лечение прекратили 19% больных, это почти в два раза больше, чем при лечении сорафенибом, и 50% пациентов, то есть половине, потребовалось уменьшение дозы (общее количество больных – 375). Если говорить о комбинации бевацизумаба и ИФН, то уменьшение дозы данного препарата невозможно, что ограничивает его применение; 62% больных (более половины) были вынуждены прервать лечение по причине НЯ (общее количество больных – 369). В исследовании, где изучался сунитиниб, было установлено, что у 21% пациентов были зарегистрированы сердечная недостаточность и снижение фракции выброса левого желудочка, что также потребовало отмены лечения. У 30% больных сунитиниб вызывал гипотиреозидизм, требующий заместительной терапии. Кроме того, необходимо учитывать, что у пациентов с одной почкой (в основном после нефрэктомии либо у пациентов с одной функционирующей почкой) при применении сунитиниба наблюдалась почечная недостаточность. Еще один ингибитор тирозинкиназ, пазопаниб, несколько отличается по профилю токсичности от сунитиниба, при его применении значительно реже наблюдается слабость, но имеется выраженная печеночная токсичность».

Большое значение имеет и последовательность назначения препаратов. Согласно существующим рекомендациям, сорафениб обычно назначали во второй линии терапии. Однако, согласно недавним исследованиям, например исследованию 645 пациентов

из трех центров США и Канады, общая выживаемость (ОВ) больных при терапии сорафенибом в первой линии не отличалась от ОВ больных, получавших терапию сунитинибом или бевацизумабом. Таким образом, при выборе препарата первой линии терапии особое значение приобретает последовательность назначения препаратов в дальнейшем. Выяснилось, что последовательность «сорафениб → сунитиниб» обеспечивает достоверно лучший результат и возможность более длительного приема препаратов. Эти факты установлены пока в ретроспективных исследованиях, однако проспективные исследования уже ведутся. Немаловажный аспект – возможность назначения пациентам второй и третьей линии терапии, поскольку не все больные могут ее получить из-за токсичности. Если сорафениб назначается в первой линии терапии, то у 74% пациентов может быть назначена вторая линия терапии. В случае если первым назначается сунитиниб, этот процент в два раза меньше.

Не менее важное значение при выборе препарата имеет возраст пациента. Далеко не все препараты одинаково переносятся молодыми и пожилыми пациентами. Например, цитокины хорошо переносят только молодые пациенты. Бевацизумаб в комбинации с ИФН приводит к очень выраженной слабости и астении у пациентов старше 65 лет, которые и так страдают от подобных явлений, поэтому данная комбинация должна применяться у них с большой осторожностью.

В.Б. Матвеев отметил, что сорафениб и сунитиниб показали свою безопасность при примене-

нии у пациентов любого возраста. Причем сорафениб увеличивает выживаемость без прогрессирования заболевания практически в два раза у пациентов младше и старше 70 лет, при этом частота возникновения НЯ была одинакова в обеих возрастных группах, соответственно, качество жизни пациентов старше и младше 70 лет было сопоставимым.

Еще один фактор, который необходимо учитывать при назначении того или иного препарата, – это группа риска по шкале MSKCC. Как правило, в разных группах риска применяются разные препараты. Например, цитокины – только у пациентов с хорошим прогнозом по шкале MSKCC, темзиролимус был зарегистрирован и показал свою эффективность только у пациентов с плохим прогнозом и у пациентов с низким соматическим статусом по шкале Карновского. Сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, бевацизумаб в основном использовались в регистрационных исследованиях у пациентов с хорошим и умеренным прогнозом. Согласно данным регистрационного исследования TARGET, сорафениб обеспечивал достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования вне зависимости от группы риска (умеренный и хороший прогноз) по MSKCC^{8,9}.

Особенно важно при выборе того или иного препарата учитывать гистологический вариант рака почки. В большинстве регистрационных исследований таргетных препаратов участвовали пациенты со светлоклеточным раком почки. Эффективность таргетных препаратов при папиллярном или хромофобном раке изучена

⁸ Eisen T., Oudard S., Szczylik C. et al. Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial // J. Natl. Cancer Inst. 2008. Vol. 100. № 20. P. 1454–1463.

⁹ Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 2. P. 125–134.

¹⁰ Henderson C.A., Bukowski R.M., Stadler W.M. et al. and on behalf of the ARCCS Investigators. The Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial: Subset analysis of patients (pts) with brain metastases (BM) // J. Clin. Oncol. (ASCO Meeting abstracts). 2007. Abstract 15506.

¹¹ Beck J. Oral presentation et ECCO 2007, Spain.



«Рак почки. Современные достижения и возможности медикаментозного лечения»

плохо, ориентироваться можно только на исследования широкого доступа с участием пациентов с различными гистологическими вариантами рака, в том числе папиллярным, саркоматоидным и хромофобным. По словам В.Б. Матвеева, есть обнадеживающие данные об эффективности сорафениба: «В европейском исследовании EU-ARCCS было установлено, что процент общего ответа при применении сорафениба был достаточно высоким как у пациентов со светлоклеточным раком (75%), так и у пациентов с папиллярным раком (60%)^{10, 11}. Аналогичные результаты были получены и в североамериканском исследовании широкого доступа (North American Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (NAM-ARCCS) expanded-access study): вне зависимости от гистологической принадлежности опухоли общий ответ на лечение составил 94% при хромофобном раке, 81% при папиллярном, 74% при метастазах в головной мозг и 84% у пациентов старше 65 лет^{12, 13}. Это особенно важный момент, поскольку основная масса больных метастатическим почечно-клеточным раком относится именно к данной возрастной группе».

Не менее значима и локализация метастазов. Самая серьезная проблема – метастазы в головной мозг, и подходы к лечению зависят от размеров метастаза и от того, когда он появился. На сегодняшний день сорафениб является наиболее перспективным и эффективным у пациентов с метастазами в головной мозг. По данным европейского исследования широкого доступа (European Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (EU-

ARCCS) expanded-access study), общий ответ составляет 61%, по данным NAM-ARCCS – 74%. Для сравнения, сунитиниб дает общий ответ на лечение лишь в 39,5% случаев. Но самое главное, и это особо подчеркнул В.Б. Матвеев, – применение сорафениба является эффективной профилактикой появления метастазов в головной мозг, тогда как применение сунитиниба не только не предупреждает их развитие (фармакокинетика сунитиниба не позволяет ему проникать в головной мозг в достаточных количествах), но может даже маскировать уже имеющиеся метастазы.

Суммируя все вышесказанное, В.Б. Матвеев представил алгоритм лечения метастатического рака почки таким образом: «Если у пациента есть только легочные метастазы и хороший соматический статус, если отсутствуют клинические проявления болезни (таких больных не очень много), ему можно назначить цитокиновую терапию или бевацизумаб с ИФН. В случае прогрессирования заболевания этих пациентов на фоне терапии первой линии, вторая линия терапии для них будет заключаться в назначении ингибиторов тирозинкиназ. Первым назначается сорафениб, затем сунитиниб, поскольку это дает возможность более длительного приема препаратов и обеспечивает более длительную выживаемость без прогрессирования. Об этом свидетельствуют ретроспективные исследования. Есть клинические данные, что после ингибиторов тирозинкиназ эффективен ингибитор mTOR эверолимус, причем как после применения сорафениба, так и после других препаратов.

Если у пациента опухоль большого объема, болевой синдром,

угроза сдавления спинного мозга, то препаратом выбора является сунитиниб, поскольку в данном случае можно рассчитывать на уменьшение размеров опухоли, что приведет к уменьшению симптоматики. Из регистрационных исследований сорафениба, сунитиниба и бевацизумаба известно, что сунитиниб или бевацизумаб с ИФН характеризуются более высокими показателями объективного ответа по сравнению с сорафенибом. По мнению докладчика, в случае бурного роста опухоли с выраженной симптоматикой требуется применение именно этих препаратов. Препаратом второй линии терапии в данном случае будет сорафениб. При прогрессировании заболевания на фоне этой линии терапии логично назначить эверолимус.

Наибольшая группа больных – это пациенты, для которых наиболее важным является контроль над опухолью и сохранение хорошего качества жизни. Это пожилые пациенты, многие из них имеют сопутствующие заболевания, у некоторых есть метастазы в головной мозг. В этом случае препаратом выбора является сорафениб, хорошо переносимый и вызывающий наименьшее количество НЯ 3–4 степени, при применении которого реже всего требуется снижение дозы и отмена лечения. Кроме того, если после сорафениба будет назначен сунитиниб, можно добиться более длительного приема препаратов, и выживаемость больных без прогрессирования будет дольше. Затем может быть назначен эверолимус. Пациентам высокого риска следует назначать темзиролимус, который, как было показано, эффективен именно у пациентов высокого риска.

Онкология

¹² Knox J.J., Figlin R.A., Stadler W.M. et al. and on behalf of the ARCCS Investigators. The Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial in North America: Safety and efficacy // J. Clin. Oncol. (ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)). 2007. Vol. 25. № 18S. (Suppl.) Abstract 5011.

¹³ Stadler W.M., Figlin R.A., Ernstoff M.S. et al. and on behalf of the ARCCS investigators. The Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial: Safety and efficacy in patients (pts) with non-clear cell (NCC) renal cell carcinoma (RCC) // J. Clin. Oncol. (ASCO Meeting abstracts). 2007. Vol. 25. № 18S (Suppl.). Abstract 5036.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

Опыт практического применения таргетной терапии у пациентов с МПКР



Д.м.н.
В.И. Широкопад

с висцеральными метастазами – у 16% больных, более 30% пациентов составляли больные с поражением костей, метастазы в головной мозг имелись у 10% пациентов. 37% больных получали таргетную терапию после лечения цитокинами. При этом в 6% случаев таргетная терапия проводилась после применения цитокинов с последующей химиотерапией, в 2% случаев – после химиотерапии в самостоятельном варианте. Сорафениб (Нексавар) получали 23% больных,

При метастазах в головной мозг терапию следует начинать с Нексавара, как и при несветлоклеточном почечно-клеточном раке.

Заведующий отделением урологии Московской городской онкологической больницы № 62, доктор медицинских наук Валерий Иванович ШИРОКОРАД поделился с собравшимися примерами своих клинических наблюдений и выводами относительно подходов к таргетной терапии рака почки. Эти результаты – первая попытка анализа данных, полученных на базе самого объемного клинического материала по таргетной терапии из имеющихся в России.

По данным трех московских онкологических клиник (ОКД г. Москвы, ГКБ № 57, МГОБ № 62), к апрелю 2011 г. таргетную терапию получали 150 человек (мужчин – 103, женщин – 47). Средний возраст пациентов составлял 57 лет, синхронные метастазы наблюдались примерно в 50% случаев, метастазы – также в 50% случаев. Локализация первичных метастазов только в легкие и средостение составила 38% случаев, только висцеральные метастазы (кроме легких) наблюдались у 7% пациентов, метастазы в легкие в сочетании

сунитиниб (Сутент) – 11%, последовательная таргетная терапия проводилась у 65% больных.

В связи с отсутствием систематических поставок таргетных препаратов пациенты получали терапию, которая была на момент обращения. Поэтому жесткой схемы последовательного лечения не соблюдалось, и невозможно было отследить медиану выживаемости и медиану до прогрессирования в различных линиях терапии. Мы отследили медиану до прогрессирования заболевания после применения указанных препаратов независимо от линии таргетной терапии: для Сутента она составила 12 мес., для Нексавара – 18,7 мес., в случае применения комбинации «Авастин + цитокины» – 9 мес., для цитокинов – 5 мес.

Далее В.И. Широкопад привел несколько клинических примеров, иллюстрирующих режимы применения таргетной терапии. Первый пример – монотерапия таргетным препаратом (клинический пример № 1). Пациенту 1956 г.р. (новообразование в правой почке размером 150 × 97 мм; по данным

остеосцинтиграфии – очагового поражения нет; при рентгенографии легких метастазов не обнаружено) выполнена нефрэктомия справа, ушивание купола слепой кишки. Морфологическое заключение: почечно-клеточный хромофобный рак; опухоль врастает в капсулу почки, без прорастания в паранефрий; инвазия опухоли в ветвь почечной вены в области синуса почки; лимфоузлы интактны. В послеоперационном периоде у пациента наблюдался тотальный плеврит, при компьютерной томографии возникло подозрение на метастазы в легких. В дальнейшем пациент получил два курса иммунотерапии (Альтевир). При этом отмечались кашель, кровохарканье, прогрессирующая слабость. По данным компьютерной томографии, имела место отрицательная динамика: увеличение количества и размеров очаговых образований в паренхиме легких, увеличение лимфоузлов корней легких и внутригрудных. По этой причине пациенту была назначена таргетная терапия, при этом произошел перерыв в лечении 1 мес. После терапии Нексаваром в течение 5 мес. наблюдалось значительное улучшение состояния больного (нет кашля и кровохарканья). Компьютерная томография показала существенное уменьшение количества и размеров очаговых образований в паренхиме легких, уменьшение лимфоузлов корней легких и внутригрудных. На данном примере видно, что Нексавар не только эффективно улучшает качество жизни пациента, но и приводит к положительному эффекту со стороны метастазов.

Эффективен Нексавар и при последовательной таргетной терапии. Клинический случай № 2: пациентке 1966 г.р. (рак левой почки Т3N0M1, множественные метастазы в легкие (размер до 35 мм) и грудину) выполнена паллиативная нефрадrenaлэктомия слева (февраль 2008 г.) и остеопластика грудины (декабрь 2008 г.). Морфологическое заключение: умеренно-



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

дифференцированный светлоклеточный почечно-клеточный рак с инвазией в паранефральную клетчатку и жировую ткань синуса; в клетчатке ворот опухолевого роста не выявлено; надпочечник без признаков опухолевого роста. В дальнейшем пациентка была переведена на таргетную терапию Нексаваром (с 21.12.2008 Нексавар по 2 таблетки 2 раза в день, 30.12.2008 наблюдался отек лица, угроза отека Квинке. Пациентке был назначен преднизолон 25 мг/сут и продолжено лечение Нексаваром по 2 таблетки в день). В результате через 6 мес. по данным УЗИ отмечено уменьшение размеров метастазов в легких. В феврале 2010 г. у пациентки отмечено прогрессирование роста мягкотканного и костного компонентов опухоли в рукоятке грудины, в связи с чем больной была выполнена паллиативная лучевая терапия СОД, эквивалентной 50 Гр. Далее пациентка была переведена на следующую линию терапии (Авастин 700 мг 1 раз в 3 недели + Кселода 7 таблеток в сутки 2 недели, затем перерыв 1 неделя). Данная терапия не дала эффекта, в связи с этим была выполнена операция

резекции рукоятки и тела грудины. Гистологическое исследование установило метастаз низкодифференцированного светлоклеточного почечно-клеточного рака в грудину, при этом отмечено повышение степени малигнизации: первичная опухоль почки характеризуется как G2, метастатическая в грудине – G3. Кроме того, в связи с перерывом в таргетной терапии отмечено прогрессирование метастазов в легких. Пациентка была переведена на следующий курс терапии Сутентом, проведено 2 курса по 50 мг/сут с перерывом в 3 недели, на фоне которого отмечено прогрессирование заболевания (появление мягкотканного компонента в культе грудины, увеличение метастазов в легких и появление крупных (до 5 см) метастазов в воротах печени). По этой причине пациентка была переведена на следующую линию терапии пазопанибом. На фоне применения препарата отмечена положительная динамика – уменьшение метастазов в воротах печени с сохранением метастазов в легких прежних размеров. Таким образом, за 36 мес. наблюдения и лечения время без прогрессирования составило: сорафениб (Нексавар) – 13 мес., бевацизумаб (Авастин) + капецитабин (Кселода) – 4 мес., бевацизумаб (Авастин) + Роферон (интерферон альфа-2а) + винбластин – 2 мес., сунитиниб (Сутент) – 2 мес., пазопаниб – 5 мес. Таким образом, максимальное время без прогрессирования наблюдается на фоне лечения Нексаваром.

В завершение В.И. Широкоград представил пример проведения неoadъювантной таргетной терапии. Пациент 1963 г.р., морфологическое заключение: почечно-клеточный умереннодифференцированный светлоклеточный рак (G2), множественные опухолевые очаги, поражение плевры, гиповентиляция левого легкого. При поступлении в стационар хирургическое лечение не было выполнено по причине тяжести состояния пациента, пациент получал неoadъювантную таргетную

терапию комбинацией «Авастин + Роферон». В результате состояние пациента значительно улучшилось, произошло уменьшение размеров опухолей правой почки, левого надпочечника, плевры и множественных очагов в обоих легких. Далее пациенту была проведена паллиативная лапароскопическая нефрэктомия справа. Далее была продолжена терапия комбинацией «Авастин + Роферон».

«В заключение, – подвел итог В.И. Широкоград, – как и предыдущий докладчик, я могу повторить, что при метастазах в легкие, в лимфоузлы, при рецидивах почечно-клеточного светлоклеточного рака терапию лучше начинать с комбинации «Авастин + интерфероны». При висцеральных метастазах почечно-клеточного рака – с сунитиниба или пазопаниба. Правда, по результатам протоколов последовательной таргетной терапии, при применении Нексавара в первой линии лечения продолжительность периода до прогрессирования больше. При метастазах в головной мозг терапию следует начинать с Нексавара, как и при светлоклеточном почечно-клеточном раке». Неoadъювантная терапия дает возможность оценить эффективность таргетной терапии на дооперационном этапе, в большинстве случаев уменьшает опухоль, дает возможность оценить заранее эффективность оперативного вмешательства.

Заключение

При метастатическом раке почки эффективны разные препараты, которые могут назначаться в различной последовательности. Зачастую именно последовательность назначения препаратов имеет решающее значение. Имея в распоряжении современные препараты таргетной терапии, различающиеся по механизму действия, эффективности и токсичности, можно выбрать оптимальную схему лечения в каждом индивидуальном случае, обеспечить ее максимальную эффективность и переносимость пациентами. ☺



Стенд компании «Байер» на VI ежегодном международном конгрессе РООУ