

© Клименко А. А., 2013
УДК 616.61-006.04-085:615.277.3

А. А. Клименко

канд. мед. наук

Российский научный центр рентгенодиагностики, Москва

Применение тирозинкиназных препаратов при лечении распространенного рака почки

Приведено собственное наблюдение лечения больных распространенным раком почки. В качестве лечения применяли сунитиниб — препарат группы блокаторов ангиогенеза и ингибиторов тирозинкиназ. Терапия проведена 44 пациентам, имеющим отдаленные метастазы рака почки. В ходе лечения в группе благоприятного и промежуточного прогноза ($n=44$) безрецидивная выживаемость составила 13 мес, общая выживаемость — 22 мес. Проанализированы все осложнения, связанные с применением сунитиниба. Результаты лечения позволяют рекомендовать сунитиниб для лечения больных метастатическим раком почки со своевременной профилактикой осложнений данного лечения.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, ангиогенез, таргетная терапия

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* (фон Хиппель-Линдау).

Мишени таргетных препаратов неспецифичны. Они определяются в нормальных клетках и тканях организма, обеспечивая их физиологические функции (рост, дифференциацию, 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. Сунитиниб — таблетированный ингибитор тирозинкиназ, который воздействует на все известные виды рецепторов к *PDGF* и *VEGF* (*VEGFRs*, *PDGFR-a*, *PDGFR-b*, *c-KIT* и *FLT-3*), участвующих в процессе роста опухоли, патологическом ангиогенезе и метастазировании.

Препарат был одобрен в Европе с 2007 года в качестве первой и второй линий терапии распространенного рака почки и в настоящее время рекомендован и активно применяется в повседневной практике при лечении больных с благоприятным и промежуточным прогнозом заболевания по критериям MSKCC (Мемориальный раковый центр Слоун-Кеттеринг, США) [1–3]. Побочные эффекты и осложнения, вызываемые сунитинибом, нередко требуют коррекции дозы или даже отмены препарата, что естественно сказывается на эффективности противоопухолевой терапии. Чаще всего побочные эффекты при приеме сунитиниба проявляются в виде общей слабости, гипертензии, осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея), кожных проявлений и нарушения функции щитовидной железы (гипотиреоз), а также в виде изменений показателей крови (повышение трансаминаз, билирубина, лейкопении и тромбоцитопении) [4, 5].

Материалы и методы

В РНЦРР было проведено лечение 44 больных распространенным почечно-клеточным раком, 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.

Александр Анатольевич Клименко
e-mail: oncouro@gmail.com

Таблица 1

Характеристика пациентов, $n=44$

Показатель	Количество пациентов	
	абс. число	%
Средний возраст, лет	59,8	—
Пол		
• мужской	21	41
• женский	23	59
Предшествовавшее лечение		
• нефрэктомия	41	91
• лучевая терапия	4	7
• терапия цитокинами	22	54
• первая линия терапии	16	46
Светлоклеточный вариант рака	44	100
Группы прогноза в соответствии с критериями MSKSS		
• 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
• надпочечники, почка, печень, брюшинное пространство	7	10

Прогрессирование заболевания в сроки от 1 года до 5 лет зарегистрировано у 31 (55 %) больного. Терапию проводили в стандартном режиме: сунитиниб 50 мг 1 раз в день в режиме 4/2 (4 нед лечения с последующим перерывом в течение 2 нед) [6]. Лечение проводили до подтвержденного прогрессирования заболевания, развития выраженных побочных эффектов или прекращения приема по жела-

нию пациента. Мониторинг проводили каждые 30 дней. При визитах выявляли нежелательные явления, проводили лабораторные исследования: биохимический анализ крови (глюкоза, общий билирубин, щелочная фосфатаза, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, коагулограмма, гормоны щитовидной железы), общий анализ мочи. Один раз в 3 мес выполняли КТ грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза с болюсным усилением; один раз в 6 мес — остеосцинтиграфию, по показаниям — ЭКГ, при наличии клинических проявлений — КТ головного мозга. При анализе токсичности выявлено: слабость — в той или иной степени у всех больных, слабость III степени — у 4 больных, что потребовало временной отмены препарата (один цикл), слабость II степени — у 36 больных и не требовала никаких дополнительных действий. Повышение артериального давления отмечено у 39 больных, из которых 22 пациента уже до начала таргетной терапии принимали гипотензивные препараты по поводу гипертонической болезни. У 5 пациентов в связи с некупируемой гипертонией (GIII) временно был отменен прием сунитиниба, 26 пациентам подбирали индивидуальную терапию: подъемы артериального давления были в пределах 150/90 мм рт. ст., 7 пациентов продолжали ранее назначенную гипотензивную терапию. Со стороны желудочно-кишечного тракта диарею наблюдали практически у всех больных в разной степени выраженности. У 14 больных диарея достигала GIII, что потребовало временной отмены проводимой терапии. Диарея II степени отмечена у 32 больных и не требовала отмены препарата и редукции дозы. Изменения со стороны кожных покровов отмечены у 15 больных и не превышали GI (эритема). Нарушение функции щитовидной железы выявлено у 26 больных, 17 пациентам потребовалась дополнительная заместительная терапия в связи с нарушением ее функции GII (гипотиреоз).

Таблица 2

Эффективность терапии сунитинибом (частота ответа через 24 мес терапии), $n=44$

Ответ на терапию	Частота ответа	
	абс. число	%
Полный	0	0
Частичный	15	34
Стабилизация	9	21
Регрессия	4	9
Итого: общий ответ	28	64
Прогрессирование	16	36

Результаты и обсуждение

Представлен анализ результатов лечения сунитинибом 44 пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом заболевания. Через 24 мес 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 мес, у 4 (9 %) — стабилизация в течение 9 мес с последующим прогрессированием заболевания (табл. 2).

Шесть больных погибли в течение первых 6 мес лечения. Данные больные относились к группе промежуточного прогноза, имели множественные метастазы, в большинстве случаев — костные. Основными нежелательными явлениями, выявленными при терапии сунитинибом, были слабость, гипертензия, диарея, гипотиреоз (табл. 3).

При контроле анализа крови выявлены следующие изменения показателей (табл. 4).

В процессе применения сунитиниба в стандартном режиме в первой и второй линии терапии почечно-клеточного рака нами было выявлено, что безрецидивная выживаемость у больных составила 13 мес, общая выживаемость — 22 мес.

Было показано, что результаты терапии сунитинибом 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 [3, 7–10]. Основными нежелательными явлениями при терапии сунитинибом были слабость, гипертензия, диарея, гипотиреоз. Всем пациентам во время лечения проводили мониторинг артериального давления. В случаях его повышения назначали гипотензивную терапию и продолжали терапию сунитинибом. При возникновении стойкой гипертензии на фоне гипотензивной терапии проводили редукцию дозы до 37,5 мг, при продолжении гипертензии — до 25 мг. Если эффекта не наблюдали, то временно отменяли сунитиниб и усиливали гипотензивную терапию. Назначение гипотензивных препаратов проводил кардиолог. В случае выявления гипотиреоза пациентов консультировал эндокринолог и назначал им заместительную терапию, что в большинстве случаев не потребовало отмены сунитиниба. При возникновении диареи пациентам назначали щадящую диету, ограничивали раздражающие продукты в рационе, а из медикаментозной терапии применяли ферментативные препараты, антациды, обволакивающие препараты.

Выводы

Ежегодно в России от рака почки умирают более 8 тыс. человек [11]. Применение тирозинкиназного препарата сунитиниба у больных метастатическим почечно-клеточным раком увеличивает общую и безрецидивную выжи-

Таблица 3

Число пациентов с побочными явлениями при приеме сунитиниба

Побочное явление	Число пациентов, n=44	
	III–IV степень побочных явлений	все степени
Слабость	4	36
Повышение артериального давления	5	39
Диарея	14	32
Тошнота	0	11
Анорексия	0	8
Ладонно-подошвенный синдром	0	15
Гипотиреоз	2	26
Отеки	1	22

ваемость. Терапия сунитинибом редко осложняется развитием выраженных нежелательных явлений (III–IV степень тяжести), требующих специального лечения и/или отмены терапии, и в целом хорошо переносится. Вовремя проводимые профилактические меры и коррекция возникающих побочных явлений во время лечения сунитинибом приводит к лучшей переносимости препарата и позволяет проводить более длительное лечение, что сказывается на противоопухолевой эффективности, повышает безрецидивную выживаемость и улучшает качество жизни данной категории пациентов.

Таблица 4

Число пациентов, у которых изменились лабораторные показатели во время лечения сунитинибом

Показатель, %	Число пациентов, n=44	
	III–IV степень	все степени
Повышение АЛТ	3	26
Повышение АСТ	<1	41
Повышение общего билирубина	0	12
Повышение щелочной фосфатазы	0	20
Повышение креатинина	0	34
Лимфопения	8	33
Тромбоцитопения	5	44
Лейкопения	1	45
Нейтропения	7	42
Анемия	<1	22

Литература

1. Motzer R. J., Hutson T. E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // *New Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. P. 115–124.
2. 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) // *Proc. ASCO J. clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 5099.
3. Frenette G., Puzanov L., Cranmer L et al. Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 Study Group // *Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26(13). P. 2178–2185.
4. Чубенко В. А. Осложнения таргетной терапии // *Практич. онкол.* 2010. Т. 11. № 3. С. 193–195.
5. Клименко А. А., Иванов С. А. Анализ осложнений, возникающих при лечении распространенного рака почки сунитинибом, и их коррекция // *Вестн. Рос. ун-та дружбы народов (Серия «Медицина»)*. 2013. № 3. С. 42–48.
6. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010.
7. Motzer R. J., Michaelson M. D., Rosenberg J. et al. Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma // *J. Urol.* 2007. Vol. 178. P. 1883–1887.
8. Perez E. A., Koehler M., Byrne J. et al. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials // *Mayo Clin. Proc.* 2008. Vol. 83(6). P. 679–686.
9. 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 // *Europ. Urol.* 1997. Vol. 31. № 1. P. 40–48.
10. Chu D., Fillos T., Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: A systematic review and meta-analysis // *Acta Oncol.* 2008. Vol. 47. P. 176–186.
11. Чиссов И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2010 г. М., 2012.

A. A. Klimenko

Russian Research Center of Radiology, Moscow

The use of tyrosine kinase preparations in the treatment of advanced kidney cancer

The own observation of treatment patients with advanced kidney cancer is presented. As the treatment sunitinib was applied — the drug of group of angiogenesis blockers and tyrosine kinases inhibitors. Therapy was performed to 44 patients having distant metastases of renal cancer. In the course of treatment in the group of favorable and intermediate prognosis ($n=44$), disease-free survival was 13 months, the overall survival rate — 22 months. There were analyzed all the complications associated with the use of sunitinib. The results supported the use of sunitinib for the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma with the timely prevention of complications of treatment.

Key words: renal cell cancer, angiogenesis, targeted therapy