

# Передопераційне лікування пазопанібом покращує результати хірургічного лікування нирково-клітинного раку з пухлинним тромбозом нижньої порожнистої вени високого рівня

У статті представлено результати дослідження ефективності передопераційного прийому пазопанібуму для покращення результатів хірургічного лікування нирково-клітинного раку з пухлинним тромбозом нижньої порожнистої вени III або IV рівня. Прием пазопанібуму сприяє зменшенню об'єму крововтрати і тривалості післяопераційної госпіталізації, а також дозволяє уникнути таких інвазивних втручань, як використання апарату штучного кровообігу, мобілізація печінки й створення доступу до грудної порожнини. **Ключові слова:** нижня порожниста вена, нирково-клітинна карцинома, нирково-клітинний рак, пухлинний тромбоз, молекулярно-таргетна терапія, пазопаніб.

Нирково-клітинний рак (НКР) має унікальну клінічну особливість поширюватися у венозну систему. У 10% хворих НКР ускладнюється утворенням пухлинного тромбу, здатного проникати в ниркову вену або нижню порожнисту вену (НПВ), а в 1% пацієнтів пухлинний тромб може потрапити у праве передсердя [1]. Система класифікації MAYO використовується для визначення рівня пухлинного тромбозу. Хірургічні підходи варіюються залежно від рівня поширення тромботичної оклюзії [1]. При цьому чим вищий рівень пухлинного тромбозу, тим необхіднішими є складні оперативні втручання і тим вищі ризики виникнення ускладнень [2]. Зокрема, терапія тромбозу III і IV рівнів потребує інвазивних процедур, таких як мобілізація печінки, створення доступу до грудної порожнини й використання апарату штучного кровообігу.

У кількох дослідженнях повідомлялося про ефективність доопераційного лікування за наявності пухлинних тромбів у НПВ [11-15]. Зниження рівня пухлинного тромбозу зменшує як хірургічні труднощі, так й інтраопераційну крововтрату в результаті поліпшення венозного повернення. Деякі дослідження показали обмежену ефективність доопераційного лікування пухлинного тромбозу НПВ шляхом зменшення розміру пухлини [13-15]. Водночас пазопаніб є молекулярно-таргетним препаратом, схваленим в усьому світі для лікування прогресуючого НКР [16, 17].

Доведено, що пазопаніб не поступається сунітинібуму за показниками виживаності без прогресування хвороби та безпечності застосування. Що стосується якості життя й об'єктивних показників відповіді на терапію, то вони були кращими при використанні пазопанібуму, ніж при лікуванні сунітинібумом [18]. Порівняно з іншими інгібіторами тирозинкінази повідомлялося про раннє зменшення розміру пухлини під дією пазопанібуму [19], тому автори цього дослідження зробили припущення, що пазопаніб є оптимальним препаратом для доопераційного лікування хворих на НКР із тромбозом НПВ.

**Мета дослідження** — оцінити хірургічні результати після резекції пухлини і тромбу в пацієнтів із НКР і тромбозом III або IV рівня шляхом порівняння двох груп хворих, яким:

- проводили передопераційне лікування пазопанібом;
- здійснювали виключно хірургічне втручання.

## Пацієнти і методи

Дослідниками було виконано ретроспективний огляд історій хвороби 19 пацієнтів, які перенесли операцію з приводу прогресуючого НКР із тромбозом НПВ III або IV рівня в лікарні Університету Кобе (м. Осака, Японія) з березня 2008 по вересень 2018 р. До групи з передопераційним лікуванням були включені особи з пухлинним тромбозом НПВ III або IV рівня, які погодилися на отримання доопераційного лікування після 2016 р.

Учені використовували пазопаніб для передопераційного лікування і систему класифікації MAYO для визначення рівня пухлинного тромбозу. Доопераційна пероральна терапія пазопанібом (800 мг) тривала протягом 12 тиж і була відмінена за тиждень до операції.

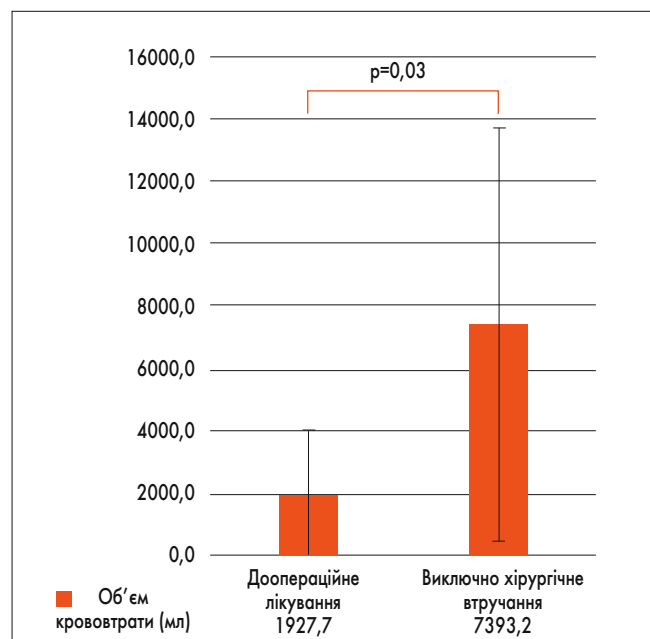


Рис. 1. Середній об'єм крововтрати був меншим у групі, якій проводили доопераційну терапію пазопанібом, порівняно із групою виключно хірургічного лікування

У групі пацієнтів, яким виконали лише хірургічне втручання, та у групі тих, хто отримував передопераційне лікування, вивчали і порівнювали аналогічні показники: об'єм інтраопераційної крововтрати, тривалість операції, складність хірургічного втручання і частоту ускладнень. Відповідь пацієнтів на лікування і побічні ефекти зазвичай оцінювалися лікуючим лікарем кожні 4 тиж від початку лікування з використанням комп'ютерної томографії органів грудної клітки та черевної порожнини, а також критеріїв RECIST (критерії оцінки відповіді солідних пухлин) версії 1.0 та NCI CTCAE (Міжнародна шкала токсичності) версії 3.0. Періопераційні ускладнення досліджували за допомогою системи класифікації хірургічних ускладнень Клав'єна – Діндо.

**Статистичний аналіз.** Категоріальні змінні порівнювали з використанням точного критерію Фішера. Кількісні змінні виражали як середні значення зі стандартним відхиленням. Відмінності між групами порівнювали за допомогою критерію Стьюдента. Значення ймовірності  $p < 0,05$  вважалися значущими.

## Результати

Дев'ятьом пацієнтам було проведено передопераційне лікування пазопанібом, а іншим десяти — хірургічне втручання без попереднього лікування. Між пацієнтами обох груп не було ніяких істотних відмінностей. У всіх учасників дослідження, які отримували доопераційне лікування, було виявлено зменшення розмірів первинної пухлини і до певної міри тромбу, а в семи із них — спостерігалася зниження рівня поширення пухлинного тромбу. Серед цих семи пацієнтів у чотирьох вдалося уникнути створення доступу до грудної порожнини й використання апарату штучного кровообігу, а в інших трьох — мобілізації печінки й перетискання печінкової вени. При проведенні передопераційного лікування у чотирьох хворих спостерігалася часткова відповідь пухлини на лікування, а у п'яти — відбулася стабілізація захворювання.

При порівнянні груп пацієнтів, які отримували передопераційне лікування, та тих, яким виконували виключно хірургічне втручання, встановлено таке:

- середня тривалість операції становила 497 проти 628 хв ( $p=0,08$ ) відповідно;
- середній об'єм крововтрати становив 1928 проти 7393 мл ( $p=0,03$ ) відповідно;
- середня тривалість післяопераційної госпіталізації становила 15,3 проти 21,6 днів ( $p=0,05$ ) відповідно.

У хворих, яким виконували лише хірургічне втручання, складнення було виявлено у 50% із них на противагу 33% осіб із групи пацієнтів, яким провели передопераційне лікування пазопанібом.

Було зареєстровано один летальний випадок у групі осіб, яким виконували лише хірургічне втручання. Пацієнт помер через 2 міс після операції внаслідок поліорганної недостатності. Періопераційні ускладнення вище 3-го ступеня виникли у двох хворих, які перенесли тільки хірургічне втручання, — в одного розвинувся пневмоторакс, а в іншого панкреатит. Серед восьми пацієнтів зареєстровано щонайменше по одному ускладненню на фоні прийому пазопанібуму. Побічні ефекти вище 3-го ступеня виявили лише у трьох осіб (тромбоцитопенія, долонно-підшовний синдром).

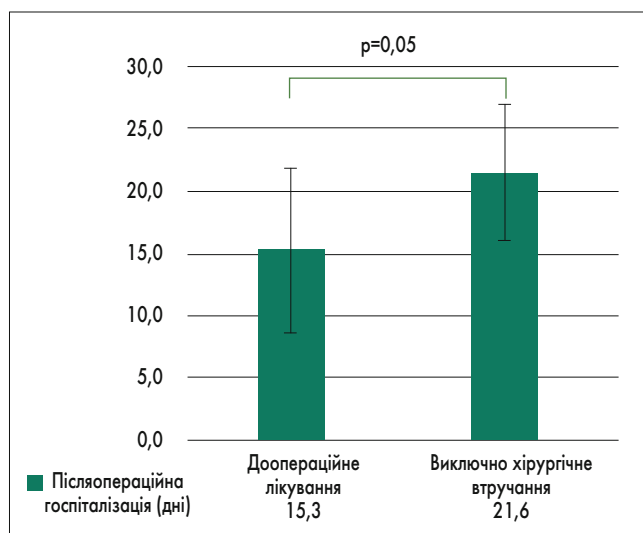


Рис. 2. Середня тривалість післяопераційної госпіталізації у групі, якій проводили доопераційну терапію пазопанібом, порівняно із групою виключно хірургічного лікування

## Обговорення

Дослідники оцінили результати хірургічного втручання у пацієнтів із НКР і пухлинним тромбозом III або IV рівня після нефректомії та тромбектомії, порівнюючи хворих, які отримували доопераційне лікування пазопанібом, і тих, кому проводилось лише хірургічне втручання. У групі пацієнтів, яким проводили доопераційне лікування, спостерігалася значущо менші об'єм інтраопераційної крововтрати та тривалість післяопераційної госпіталізації без збільшення тривалості хірургічного втручання.

Хірургічне лікування НКР із пухлинним тромбозом НПВ є стандартною терапевтичною тактикою. Хоча попередні дослідження показали, що у 29-55% осіб із пухлинним тромбозом наявні віддалені метастази, хірургічне лікування може забезпечити довготривалу виживаність хворих на НКР із пухлинним тромбозом без метастазування [2]. Однак таке хірургічне втручання є однією з найбільш складних урологічних операцій. Летальність при ньому варіює від 2,7 до 13%. Ці показники є надзвичайно високими порівняно з показниками смертності при інших операціях [20, 21]. Також частота хірургічних і періопераційних ускладнень підвищується при більш високих рівнях пухлинного тромбозу.

Нещодавно в декількох дослідженнях [7-14] повідомлялося про застосування неоад'ювантної терапії для лікування поширеного/метастатичного НКР, а в іншому дослідженні неоад'ювантна терапія була використана при локалізованому НКР для досягнення нефронозберігаючого ефекту [22]. Зменшення розміру пухлинного тромбу може знизити складність хірургічного втручання й підвищити його безпечність, проте не з'ясована роль доопераційної терапії при тромбозі НПВ. У цьому дослідженні в семи хворих відзначалося зниження рівня пухлинного тромбозу, в результаті чого чотири пацієнти уникнули створення доступу до грудної порожнини і використання апарату штучного кровообігу, а троє — мобілізації печінки.

Показник об'єктивної відповіді (ORR) у даному дослідженні становив 44%. Середня тривалість операції і об'єм крововтрати у групі з передопераційною терапією були меншими, ніж у групі, де проводилося виключно хірургічне втручання (рис. 1), хоча дослідникам і не вдалося знизити рівень пухлинного тромбозу у двох пацієнтів. Різну тривалість операції і об'єми крововтрати можна пояснити тим фактом, що будь-яке зменшення пухлинного тромбу, навіть без зниження рівня тромбозу, може поліпшити венозний кровотік у НПВ, що усуває колатеральний венозний кровотік.

На сьогодні пазопаніб є препаратом першої лінії для лікування прогресуючого НКР у багатьох американських і європейських рекомендаціях [3, 4]. У дослідженні COMPARZ порівнювали ефективність і безпечність пазопанібуму і сунітинібуму як препаратів першої лінії. Пазопаніб не поступався сунітинібуму за показником виживаності без прогресування, а показники безпечності та якості життя були вищими в пацієнтів, які отримували пазопаніб [5]. Крім того, у дослідженні COMPARZ показник об'єктивної відповіді при використанні пазопанібуму був вищим, ніж сунітинібуму (31 проти 25% відповідно). Період напіввиведення пазопанібуму також набагато коротший (22-30 проти 80-110 год відповідно), що може зменшити вплив передопераційної терапії на ускладнення, які виникають під час і після хірургічного втручання.

Charin et al. відзначали підвищену частоту ускладнень при загоєнні ран і тромбоемболії після нефректомії у хворих, які отримували молекулярно-таргетні препарати [24]. Натомість у даному дослідженні частота періопераційних ускладнень була нижчою у групі, якій проводили доопераційне лікування пазопанібом. Charin et al. використовували головним чином бевацизумаб або сунітиніб, чим можна пояснити більш високу частоту ускладнень. Зниження частоти періопераційних ускладнень у представлено дослідженні японських вчених сприяло скороченню тривалості післяопераційної госпіталізації у групі, якій проводили доопераційне лікування пазопанібом (рис. 2). Побічні ефекти, пов'язані з доопераційним лікуванням пазопанібом, спостерігалася у восьми пацієнтів, а у трьох учасників цього дослідження були відзначені небажані явища вище 3-го ступеня. Припинення доопераційного лікування через побічні ефекти не сталося, тому дослідники вважають, що пазопаніб прийнятний для такого лікування пацієнтів із НКР і тромбозом НПВ.

Слід зазначити, що у цьому дослідженні автори не змогли повністю оцінити користь доопераційного лікування пазопанібом у пацієнтів із НКР і тромбозом НПВ з огляду на короткий період спостереження. До того ж дане дослідження мало декілька суттєвих обмежень, оскільки було ретроспективним і включало відносно невелику кількість хворих. Крім того, існувала проблема відбору даних та їх відсутності.

Список літератури знаходиться в редакції.

Друкується зі скороченнями.

За матеріалами: Okamura Y. et al.

Surgical Outcomes for RCC With High-level IVC Tumor Thrombosis With Presurgical Pazopanib in vivo 33: 2013-2019 (2019).

Підготувала Анастасія Романова

**ВОТРИЄНТ™** — перша лінія терапії місцево поширеної і/або метастатичної нирково-клітинної карциноми<sup>2-4</sup>



# СИЛА для руху вперед

Посилення першої лінії за рахунок балансу клінічної ефективності, збереження якості життя і вибору пацієнта<sup>1,6-9</sup>



Рекомендований для  
**1-ї лінії** терапії НКК<sup>2-4</sup>



**Показання.** Лікування місцевопоширеної та/або метастатичної нирково-клітинної карциноми (НКК)<sup>2</sup>.

**Про лікарський засіб Вотрієнт™.** Склад: діюча речовина – пазопаніб; 1 таблетка містить 200 або 400 мг пазопанібу (у формі пазопанібу гідрохлориду). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби; інгібітори протеїнази. **Код АТС** – L01X E11. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Особливості застосування:** можливі печінкові ефекти, гіпертензія, синдром задньої оберненої енцефалопатії/задньої оберненої лейкоенцефалопатії, інтерстиціальне захворювання легень/пневмоніт, порушення функції серця/серцева недостатність, подовження інтервалу QT і torsades de pointes, артеріальний тромбоз, венозний тромбоемболіт, тромботична мікроангіопатія, геморагічні ускладнення, перфорації та фістули шлунково-кишкового тракту, погіршення загоєння ран, гіпотиреозидизм, протейнурія, пневмоторакс, інфекції з нейтропенією або без неї, ювенільна токсичність (у тварин), не можна призначати дітям до 2 років, слід запобігати вагітності. **Побічні ефекти.** **Дуже часто:** зниження апетиту (включаючи анорексію), дисгезія (включаючи агевзію та гіпogeзію), головний біль, артеріальна гіпертензія, діарея, нудота, блювання, біль у животі, зміна кольору волосся, висипання; алопеція; синдром долонно-підшоловкової еритродизестезії, протейнурія, підвищена втомлюваність, підвищення рівнів аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази. **Часто:** нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія; гіпотиреозидизм, гіпofосфатемія, безсоння, запаморочення, летаргія, парестезія, периферична сенсорна нейропатія, погіршення зору, венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневої тромбоз), приливи, прилив крові до обличчя (почервоніння обличчя), дистонія, носові кровотечі, кровоохаркання, диспное, диспепсія, стоматит, метеоризм, здуття живота, сухість у роті, виразки ротової порожнини, порушення печінкової функції, гіпербілірубінемія, гепатотоксичність, гіпігментація і депігментація шкіри, еритема, свербіж, сухість шкіри, гіпергідроз, мialгія, м'язові спазми, артралгія, астеноія, запалення слизової оболонки, набряк (периферичний набряк, набряк очей, локалізований набряк і набряк обличчя), біль у грудях, зменшення маси тіла, підвищення рівня креатиніну та білірубіну крові, зменшення кількості білих кров'яних клітин (включаючи зменшення рівня нейтрофілів і лейкоцитів), збільшення рівня ліпази крові, підвищення артеріального тиску крові, збільшення рівня тиреоїдних гормонів; збільшення рівня гамма-глутамілтрансферази, зменшення рівня магнію крові, аномальні печінкові проби. **Нечасто:** інфекції (з нейтропенією або без неї), інфекції ясен, інфекційний перитоніт, пухлинний біль, гіпомангемія, гіпестезія, ішемічний інсульт, транзиторні ішемічні атаки, церебральний інфаркт, сонливість, відшарування/розрив сітківки, знебарвлення вій, дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія), брадикардія, інфаркт міокарда, шемія міокарда, поліморфна шлункова тахікардія типу «пірует» (torsade de pointes), кровотечі, гіпертонічний криз, легенева емболія, легенева кровотеча, пневмоторакс, ринорея, часті випорожнення, шлунково-кишкова кровотеча, ректальна кровотеча, анальна кровотеча, перфорація товстої кишки, кровотечі з ротової порожнини, фістула шлунково-кишкового тракту, блювання кров'ю, випорожнення з домішками крові, гемороїдальна кровотеча, перфорація клубової кишки, мелена, кровотечі зі стравоходу, панкреатит, ретроперитонеальна кровотеча, кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, жовтяниця, медикаментозно індуковане ураження печінки, печінкова недостатність, реакції фоточутливості, експлозивні висипання, порушення з боку нігтів, висипання везикулярні, висипання папульозні, висипання еритематозні, висипання генералізовані, висипання макулярні, висипання сверблячі, свербіж генералізований, еритема долонь, біль у скелетно-м'язовій системі, кровотеча з сечовивідних шляхів, меноррагія, метрорагія, вагінальна кровотеча, озноб, ураження слизової оболонки, зменшення рівня тромбоцитів, збільшення рівня сечовини крові, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, підвищення рівня амлазіа крові; зменшення рівня глюкози крові; підвищення діастолічного тиску крові, аномальні тести щитоподібної залози, підвищення систолічного тиску крові, підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня трансаміназ. **Перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із повною інструкцією для медичного застосування препарату Вотрієнт™.**

Ця інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших заходів чи прямих передачі медичним і фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невідомого кола осіб, заборонено.

Матеріал підготовлено відповідно до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур групи компаній «Новартіс». Реєстраційне посвідчення № UA/12035/01/01; UA/12035/01/02. Затверджено: наказ МОЗ № 295 від 20.03.2017 зміни внесено №1626 від 17.07.2019

1. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. J Clin Oncol. 2014; 32 (14): 1412-1418. 2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Ann Oncol. 2014; 25 (suppl 3): iii49-iii56. 3. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU guidelines. Updated March 2016. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma>. 4. NCCN Guidelines for Kidney Cancer. V. 2. 2016 – Web Conference. <http://www.nccn.org>. 5. Інструкція з медичного застосування препарату Вотрієнт. 6. Stemberg C.N., Davis L.D., Mardak J. et al. J Clin Oncol. 2010; 28(6): 1061-1068. 7. Stemberg C.N., Hawkins R.E., Wagstaff J. et al. Eur J Cancer. 2013; 49(6): 1287-1296. 8. Motzer R.J., Hutson T.E., McCann L. et al. N Engl J Med. 2014. May 1; 370(18): 1769-1770. 9. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. N Engl J Med. 2013 Aug 22; 369(8): 722-731. 10. [www.votrient.com](http://www.votrient.com).

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +38 (044) 389 39 33; [drugs\\_safety\\_ukraine@novartis.com](mailto:drugs_safety_ukraine@novartis.com); [www.sandoz.ua](http://www.sandoz.ua).

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т Степана Бандери, 28-А (літера Г)  
Тел.: +38 (044) 389-39-30, факс: +38 (044) 389-39-33