

Е.О. Стаховський, д.м.н., професор, ДУ «Національний інститут раку», м. Київ

Раціоналізація терапії нирковоклітинної карциноми

Упродовж останніх 8 років спостерігається кардинальна зміна підходів до лікування метастатичної нирковоклітинної карциноми (мНКК), що пов'язано з поглибленням розуміння молекулярних основ захворювання. Однак паралельно з розширенням вибору варіантів лікування виникає питання: яким чином можна максимально збільшити переваги для пацієнта, ґрунтуючись на існуючих сьогодні можливостях?

Нирковоклітинні карциноми становлять 2-3% в загальній структурі новоутворень у дорослих та близько 85-97% від усіх первинних злоякісних пухлин нирок. У загальній структурі онкологічних захворювань НКК є сьомою за поширеністю формою раку у чоловіків і дев'ятою – у жінок [1]. Захворюваність на НКК різних стадій збільшилася за останні декілька років, що зумовлює постійне зростання смертності з розрахунку на одиницю населення. Згідно зі статистичними даними щорічний приріст захворюваності на НКК сягає 2-2,5%. Приріст цього показника принаймні частково пов'язаний із широким впровадженням сучасних методів візуалізації (ультразвукової діагностики, комп'ютерної томографії, ядерно-магнітного резонансу), що дозволяють виявляти безсимптомні новоутворення. Проте поширеність запущених форм НКК також продовжує збільшуватися, що свідчить про існування «істинного» приросту захворюваності.

У всьому світі щороку налічується близько 209 тис. нових випадків НКК і 102 тис. смертей. У 2012 р. у Європейському Союзі зареєстровано 84 400 нових випадків НКК і 34 700 смертей, пов'язаних із цим захворюванням.

Загалом у Європі до початку 90-х років минулого століття спостерігалось зростання загального рівня смертності від НКК, потім він стабілізувався або почав знижуватися, що пов'язують із появою нових методів лікування [1].

За даними Національного канцерреєстру, за останні десятиріччя в Україні також спостерігалось зростання захворюваності на нирковоклітинний рак. Зокрема, за інформацією Національного інституту раку, в Україні показник захворюваності серед чоловіків у 1997 р. становив 10,1 випадку на 100 тис. населення, а у 2009 р. – 13,6 випадку на 100 тис. населення. Серед жіночого населення в 1997 р. показник захворюваності становив 6,2 випадку на 100 тис. населення, а у 2009 р. – 8,1 випадку на 100 тис. населення. 3-поміж осіб, які вперше захворіли у 2009 р., I-II стадію мали 45,7%, III – 28,3%, IV – 21,6% пацієнтів [2].

Слід зазначити, що рівень виявлення пухлин нирок під час профілактичних оглядів в Україні низький і становить близько 13,7%. Приблизно у 30% пацієнтів на момент діагностики захворювання вже наявні віддалені метастази, і навіть після радикального хірургічного лікування у 20-30% випадків захворювання прогресує.

Це підкреслює актуальність розвитку підходів до медикаментозної терапії мНКК, зокрема застосування таргетних препаратів.

Активне і пасивне куріння є встановленим фактором ризику для НКК, а також гіпертонії. Вірогідно, НКК частіше зустрічається у пацієнтів з ожирінням, термінальною стадією ниркової недостатності, набуту кістозною хворобою нирок і туберозним склерозом. Приблизно 2-3% НКК є спадковими; описано декілька аутосомно-домінантних синдромів, кожен з яких має чітку генетичну основу і фенотип, найбільш поширеним з яких є захворювання Хіппеля-Ліндау. Підраховано, що індивідуальний ризик розвитку раку нирки коливається в межах 0,8-1,4% залежно від статі та наявності факторів ризику. В останні роки відкрито багато нових генів, пов'язаних із розвитком НКК (наприклад, PBRM1, SETD2, VAP1). Роль цих генів у патогенезі захворювання, а також можливості використання в якості прогностичних біомаркерів сьогодні активно досліджують [1].

Ще 8 років тому існувала значна незадоволена потреба в лікуванні мНКК – єдиним доступним методом була імунотерапія, на тлі якої тільки у невеликої частини хворих (близько 5%) спостерігався вплив на довгостроковий результат лікування. Відтоді підходи до терапії мНКК стрімко розвивалися; завдяки появі нових можливостей для першої, другої і третьої лінії терапії довгострокова виживаність пацієнтів стала реальною метою. Як наслідок, фокус уваги вчених і клініцистів змістився з пошуку нових можливостей лікування на максимальне покращення довготривалих перспектив для кожного окремого пацієнта, чому сприяла поява можливості вибору оптимальної терапії з урахуванням результатів клінічних досліджень і світового клінічного досвіду [3].

Істотне збільшення тривалості життя хворих стало можливим завдяки ретельному підбору препарату і дозування для кожного окремого пацієнта у поєднанні з ефективним

обліком, профілактикою і корекцією несприятливих подій. Як у сучасних реаліях якнайкраще використати останні результати клінічних досліджень і власні клінічні спостереження, визначаючи найбільш оптимальні терапевтичні послідовності для хворих [4]?

Останнім часом дедалі більшого поширення в практиці онкоуролога набувають таргетні препарати, здатні блокувати процес васкуляризації на різних рівнях. Мішені дії таргетних препаратів неспецифічні, вони визначаються в нормальних клітинах і тканинах організму, забезпечуючи їх фізіологічні функції (ріст, диференціацію, репарацію тощо). Таким чином, токсичний спектр таргетної терапії визначається механізмом дії і розподілом препарату в організмі, дозою і тривалістю його застосування, а також періодом напіввиведення лікарського засобу. Сунітиніб – інгібітор тирозинкіназ для перорального застосування, який впливає на всі відомі види рецепторів до PDGF і VEGF (VEGFR, PDGFR- α , PDGFR- β , c-KIT і FLT-3), що беруть участь у процесі росту пухлини, патологічному ангиогенезі та утворенні метастазів. Йому властива інгібуюча активність відносно понад 80 кіназ, причому активність основного метаболіту була схожою з такою сунітинібу. На експериментальних моделях різних пухлин сунітиніб продемонстрував здатність пригнічувати ріст пухлини або її регресію та/або розвиток метастазів. Сунітиніб забезпечує інгібування росту пухлинних клітин, що експресують deregulовані цільові тирозинкінази (PDGFR, RET або KIT) in vitro та PDGFR β - і VEGFR2-залежний ангиогенез in vivo.

Починаючи з 2007 року сунітиніб схвалений у країнах ЄС у якості першої і другої лінії терапії поширеного раку нирки і нині рекомендований та активно застосовується в повсякденній практиці при лікуванні пацієнтів зі сприятливим і проміжним прогнозом захворювання за критеріями MSKCC (Меморіальний онкологічний центр Слоана-Кетеринга, США) [5, 6].

За результатами дослідження III фази, у якому порівнювали сунітиніб з інтерфероном- α (ІФН- α), медіана загальної виживаності виявилася вищою в групі сунітинібу, ніж у групі, що отримувала терапію ІФН- α (26,4



Е.О. Стаховський

проти 21,8 міс відповідно; відношення ризиків 0,821; 95% довірчий інтервал 0,673-1,001; $p=0,051$) згідно з первинним нестратифікованим аналізом. За даними стратифікованого аналізу, ВР становило 0,818 (95% ДІ 0,669-0,999; $p=0,049$). У групі інтерферону 33% пацієнтів отримували сунітиніб, а 32% – інші препарати, що інгібували сигнальний шлях ендотеліального фактора росту після припинення дослідження. Медіана виживаності без прогресування становила 11 міс для сунітинібу порівняно з 5 міс для інтерферону ($p<0,001$). Частота об'єктивної відповіді на лікування становила 47% для групи сунітинібу порівняно з 12% для групи ІФН- α ($p<0,001$). Серед несприятливих лікарських подій 3 класу, пов'язаних із терапією сунітинібом, найчастіше повідомлялося про розвиток гіпертензії (12%), випадки астенії (11%), діареї (9%) і долонно-підшовного синдрому (9%) [5, 7].

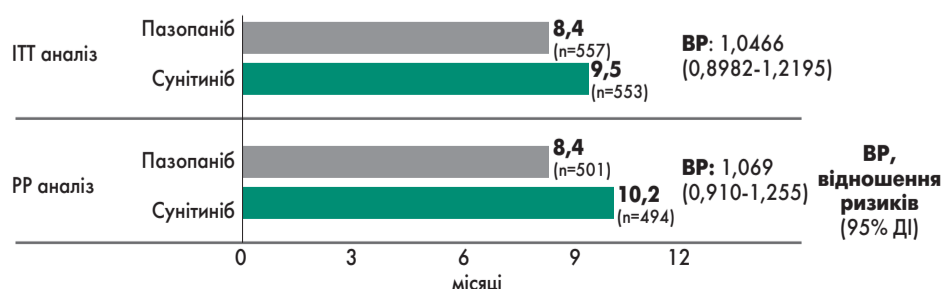
На сьогодні для лікування пацієнтів із метастатичною НКК існує декілька таргетних препаратів, які схвалені Управлінням за контролю якості продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA). У зв'язку з цим вибір того чи іншого препарату має ґрунтуватися на результатах прямого порівняння. Зважаючи на той факт, що сунітиніб традиційно розглядають як стандарт першої лінії терапії, доцільно проводити порівняння між сунітинібом і пазопанібом. Обидва препарати розглядаються як пероральні інгібітори ендотеліального фактора росту і мають схожі показники щодо виживання без прогресування (ВБП) [8].

Раніше були опубліковані дані рандомізованого дослідження III фази COMPARZ, присвяченого порівнянню сунітинібу і пазопанібу, за участю 1110 раніше не лікованих пацієнтів з мНКК. У дослідженні не показано статистично значущих відмінностей щодо ВБП між пазопанібом і сунітинібом. Також у звіті наголошено на більш сприятливих показниках щодо безпеки лікування та якості життя на тлі терапії пазопанібом порівняно із застосуванням сунітинібу [8]. Висновки, зроблені в цьому дослідженні, заслуговують на критичну оцінку його дизайну.

Так, під час intention-to-treat (ITT) аналізу медіана ВБП становила 8,4 міс порівняно з 9,5 міс відповідно (співвідношення ризиків 1,05; 95% ДІ 0,90-1,22), тим самим задовольняючи попередньо встановлений критерій «не меншої ефективності» (верхня межа 95% ДІ $<1,25$) [8, 9].

Водночас, згідно з даними Незалежного спостережного комітету (IRC), у per-protocol (PP) аналізі пазопаніб за показником ВБП не досягнув значення «не меншої ефективності»

Медіана ВБП згідно з даними Незалежного спостережного комітету (IRC) у дослідженні COMPARZ



порівняно із сунітинібом, що було визначено як протоколом дослідження (<1,25), так і ЕМА (<1,22). В аналізі РР показник ВВП становив 8,4 і 10,2 міс для пазопанібу і сунітинібу відповідно (відношення ризиків 1,069; 95% ДІ 0,910-1,255) [8, 9].

Передусім слід визнати, що ефективність лікування оцінювалася при найгірших можливих термінах для пацієнтів, які отримували лікування сунітинібом, а саме після двотижневої перерви у прийомі препарату, який збігається з прогресією пухлини у 10% хворих [10].

Натомість у вихідному дослідженні ІІ фази, у якому порівнювалися сунітиніб та інтерферон, оцінку ефективності було здійснено через 4 тижні від початку лікування [7]. Різні терміни оцінки ефективності лікування, можливо, зумовили передчасне визначення прогресування захворювання (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors criteria), хоча пухлина, як і раніше, могла виявляти чутливість до сунітинібу. Дійсно, пацієнти, рандомізовані у групу сунітинібу в дослідженні COMPARZ, продемонстрували гіршу медіану ВВП (9,5 проти 11 міс) і гірший рівень відповіді на лікування (25 проти 47%), ніж пацієнти в основному дослідженні ІІ фази, в якому вивчалася ефективність сунітинібу. Це спостереження, ймовірно, також сприяло визначенню менш сприятливого профілю якості життя (HRQOL) в дослідженні [10].

Зокрема, як відомо, пік токсичності спостерігається після 4-тижневої терапії сунітинібом, при цьому зменшення кількості й ступеня вираження несприятливих подій реєструють упродовж 2-тижневої перерви в лікуванні. Доцільність вибору часу для оцінки безпеки й переносимості терапії також може бути поставлена під питання з огляду на інтермітуючий режим прийому сунітинібу і безперервний режим для пазопанібу [10].

Таким чином, будь-яке клінічне дослідження має підлягати критичному аналізу, а його результати – інтерпретуватися на підставі незалежної експертної оцінки. Зважаючи на це, Французький комітет з відкритості інформації (FTC) щодо дослідження COMPARZ постановив: «У зв'язку зі встановленим порогом на основі аналізу неможливо зробити висновок про те, що критерію «відсутність переваги» між двома препаратами було досягнуто» [11]. Пан-Канадський експертний комітет з онкологічних препаратів (pERC) також зробив висновок щодо результатів дослідження: «pERC врахував можливі невідповідності між ІТТ і РР аналізами і тому не впевнений, що можна однозначно зробити висновок про «відсутність переваги «між двома препаратами» [12]. Обидва комітети поставили під сумнів інтерпретацію оцінок якості життя без клінічно значущих відмінностей, що спостерігалися у будь-якій з використаних анкет.

Надійні дані багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень, а також багаторічний світовий клінічний досвід підтверджують доцільність застосування сунітинібу в лікуванні мННК у якості опорного стандарту першої лінії терапії з рівнем доказовості ІА для пацієнтів з метастатичною формою ННК.

Сунітиніб має добре вивчений профіль безпеки; більшість побічних реакцій можуть бути ефективно керувані за допомогою різних підходів, а оптимізація дози і тривалості лікування – сприяти збільшенню виживаності пацієнтів і досягненню максимальної якості життя. При цьому накопичений досвід застосування сунітинібу дозволяє говорити про побічні реакції, такі як гіпертензія, долонно-підшовний синдром, тромбоцитопенія, як про можливі предиктори ефективності препарату в лікуванні мННК [13]. Це дає змогу і лікареві, і пацієнтові поглянути на терапію сунітинібом під іншим кутом і тим самим досягти максимальної ефективності лікування та високого рівня комплаєнсу.

Література

1. Особливості діагностики та фактори прогнозу нирково-клітинного раку: Методичні рекомендації / МОЗ України. – Київ, 2011.
2. Бюлетень Національного канцер-реєстру України / Національний інститут раку. – № 15. – Київ, 2014.
3. Schmidinger M., Larkin J., Porta C. Evidence and experience for the management of metastatic renal cell carcinoma // EJC supplement S11 (2013) 1-8.
4. Oudard S., Beuselinck B., Decoene J. et al. Sunitinib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma // Cancer Treatment Reviews 37 (2011) 178-184.
5. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated Results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with Metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009; 27: 3584-90.
6. EPAR summary for the public [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000687/WC500057689.pdf
7. 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.
8. Robert J. Motzer M.D., Thomas E. Hutson et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma // N Engl J Med 2013; 369: 722-731.

9. GSK clinical study report. GSK Ltd. COMPARZ study results. Accessed September 2013 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.gsk-clinical-studyregister.com/result_comp_list.jsp?compound=pazopanib&studyType=All&phase=All&population=All&marketing=All
10. Sun M., Trinh Q.-D., Perrotte P. et al. Re: Pazopanib Versus Sunitinib in Metastatic Renal-cell Carcinoma. European Urology 2014; 65: 1010-1015.
11. Transparency Committee Opinion on pazopanib. Haute Autorite de Sante. Translated by Pfizer. 26 June 2013. Accessed September 2013 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1623661/fr/votient?xtmc=&xtcr=1
12. Initial Recommendation for Pazopanib Hydrochloride (Votrient). Resubmission for metastatic renal cell carcinoma // pERC meeting: June 20, 2013 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pcodr.ca/>
13. Rautiola J., Donskov F., Peltola K. et al. Sunitinib-induced hypertension, neutropenia and thrombocytopenia as predictors of good prognosis in metastatic renal cell carcinoma patients. BJU Int. 2014 Sep 23.

Стаття надрукована за підтримки Представництва «Файзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн» в Україні WUKSUT0315020



СУТЕНТ

ЕФЕКТИВНА ТАРГЕТНА ТЕРАПІЯ, ПЕРЕВІРЕНА ЧАСОМ

МННК

Затверджено в 2008⁴

СПТТ

Затверджено в 2008⁴

НППЗ

Затверджено в 2011⁵

Сутент затверджений для:

- Першої лінії терапії мННК з підтвердженою ефективністю відповідно до показників: ВВП – 11 міс., ЗВ – 26,4 міс., ЧОВ – 47%¹
- Лікування СПТТ, після неефективної терапії імаїнібом внаслідок резистентності або непереносимості, що демонструє 4-х кратне збільшення медіани часу до прогресії порівняно з плацебо²
- Лікування неоперабельних / метастатичних, добре диференційованих НППЗ з прогресуванням захворювання у дорослих, що показує збільшення ВВП вдвічі³

МННК – метастатична нирково-клітинна карцинома, СПТТ – стромальні пухлини травного тракту, НППЗ – нейроендокринні пухлини підшлункової залози, ВВП – виживаність без прогресії, ЗВ – загальна виживаність, ЧОВ – частота об'єктивної відповіді

Література: 1. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol 2009;27:3584-90. 2. Demetri GD, Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet 2006; 368: 1329-38. 3. Raymond E, Laetitia D, Raoulet J-L, et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 2011;364:501-13. 4. Наказ МОЗ України від 15.02.2008 №77. 5. Наказ МОЗ України від 18.08.2011 №520.

СУТЕНТ (сунітиніб), капсули по 12,5 мг, 25 мг, 37,5 мг або 50 мг. По 7 капсул у блистері, по 4 блистери у картонній коробці.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання для застосування. Лікування розповсюдженої (яко метастатичної) форми нирково-клітинної карциноми (МННК); стромальних пухлин травного тракту (СПТТ), після неефективного лікування імаїнібом мезилатом внаслідок резистентності або непереносимості, неоперабельних або метастатичних, добре диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози (НППЗ) з прогресуванням захворювання у дорослих, досвід застосування Сутенту як препарату лікування першої лінії при НППЗ обмежений. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до сунітинібу малату або будь-якого з компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Лікування Сутентом повинен розпочинати лікар з досвідом застосування протипухлинних препаратів. Рекомендована доза Сутенту для лікування СПТТ та МННК – 50 мг перорально 1 раз на день протягом 4 тижнів з подальшим періодом відпочинку тривалістю 2 тижні (схема 4/2), що загалом складає один цикл лікування тривалістю 6 тижнів. Для лікування НППЗ рекомендована доза Сутенту – 37,5 мг перорально 1 раз на день. До курсу лікування не входять заплановані періоди відпочинку. **Побічні реакції:** ниркова недостатність, серцева недостатність, вибілки легеневої артерії, перфорація кишкового тракту і крововиливи, зниження апетиту, зміна сприйняття смаку, парестезія, запаморочення, периферична нейропатія, гіпестезія, гіперестезія, депресія, посилена слизотеча, набряк повік, припливи, носові кровотечі, задишка, біль у роті і горлі, кашель, задишка при навантаженні, сухість слизової носа, накопичення рідини в плевральній порожнині, закладеність носу, дзвін, відгомінні стонати, нудота, блювота, запор, біль у язичі, газотворення, гастроентерофугальна рефлексна хвороба, дисфагія, езофагіт, кровоточивість ясен, зв'язки у роті, нийліт, біль у правій кишці, гастрит, відрачування, панкреатит, алопеція, еритема, ураження шкіри, біль у кінцівках, міалгія, артралгія, м'язові спазми, біль у спині, слабкість м'язів, хромота, озноб, гарячка, біль у грудках, гриппоподібний стан, зменшення/порушення фракції викиду, зниження маси тіла, підвищення рівня пілази, КФК, злізлази, АСТ, АЛТ, підвищення рівня креатиніну у крові, підвищення рівня сечової кислоти крові, інфекції дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів, інфекції шкіри, абсцес, вірусні інфекції, бактеріальні інфекції, грибові інфекції, сепсис/септичний шок(більш детально-див.інструкція). **Особливості застосування.** Застосування препарату у вагітних не вивчалось. Безпеку й ефективність застосування Сутенту у пацієнтів дитячого віку не досліджували, тому застосування дітям препарат не рекомендовано. На час прийому препарату слід утриматися від керування транспортними засобами і виконання робіт, що потребують концентрації уваги (більш детально-див.інструкція) **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Одночасне застосування Сутенту з потужним інгібітором СУР3А4, кетоконазолом у 49% і 51% випадків, відповідно, призвело до підвищення значень Сmax і АUC. Сунітиніб – основні активні метаболіти, після прийому разової дози Сутенту у здорових добровольців. Застосування Сутенту разом з іншими інгібіторами СУР3А4 (наприклад, дитонавіром, ітраконазолом, еритромицином, кларитромицином, гризифлугоном) може підвищувати концентрації сунітинібу. Сутенте застосування Сутенту зі стимулятором СУР3А4, рифампіном у 23% і 46% випадків, відповідно, спричинило зменшення значень Сmax (максимальна концентрація) і АUC (площа під кривою «концентрація - час») комплексу (Сутент + основні активні метаболіти), після прийому разової дози сунітинібу здоровими добровольцями. Застосування Сутенту разом з іншими стимуляторами СУР3А4 (наприклад, дексаметазоном, фенітоїном, карбамазепіном, рифампіном, фенбарбітолом, або Нірегістол perfortium (відомий також, як звіробій) може знижувати концентрації сунітинібу. **Фармакологічні властивості:** Сунітиніб одночасно інгібує багато рецепторів тирозинкінази (RTKs), що беруть участь у рості пухлини, невагомінензі, а також метастатичному прогресуванні пухлини. Сунітиніб – інгібітор рецепторів тромбоцитарних факторів росту (PDGFR-α,β), рецепторів фактора росту ендотелію судин (VEGFR-1,2,3), рецепторів фактора стовбурових клітин (KIT), Fms-подібної тирозинкінази-3, рецепторів фактора колонізацій (CSF-1R), а також рецепторів спільного нейроτροφічного фактора (RET). **Категорія відпуску:** за рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційні посвідчення № UA/7785/01/01, № UA/7785/01/02, № UA/7785/01/03, № UA/7785/01/04 від 18.01.2013 р., наказ Міністерства охорони здоров'я України 17.10.2014 № 730



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Файзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн» в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12, «Горизонт Парк» бізнес-центр, 12-13 поверх. Тел. (044) 291-60-50

