

Место сунитиниба в лечении метастатической почечноклеточной карциномы

Почечноклеточная карцинома (ПКК) составляет 2-4% всех случаев злокачественных опухолей и является наиболее частым типом рака почки у взрослых. Пик заболеваемости ПКК приходится на возраст 60-70 лет, мужчины болеют примерно в 1,5 чаще, чем женщины. Большинство злокачественных опухолей почек вызывают симптомы и могут быть пропальпированы только на поздних стадиях заболевания, вследствие чего у 25-30% пациентов на момент установления диагноза уже имеются метастазы. Хирургическое вмешательство является основным методом лечения ПКК начальных стадий и может обеспечивать излечение большинства пациентов, однако возможности оперативной терапии метастатической ПКК (мПКК) крайне ограничены. При мПКК хирургическое лечение заключается в циторедуктивной нефрэктомии, которая носит паллиативный характер, и в удалении одиночных метастазов.

ПКК отличается относительной резистентностью к химио- и лучевой терапии. На протяжении десятилетий основным методом системного лечения мПКК оставалась иммунотерапия цитокинами. Однако клиническую пользу от иммунотерапии можно получить только у больных светлоклеточной ПКК с хорошим профилем риска, и большинство пациентов, включая лиц с тяжелой сопутствующей патологией сердца, легких, почек, печени и центральной нервной системы, как правило, не являются кандидатами на проведение цитокиновой терапии. Кроме того, несмотря на первоначальный оптимизм, впоследствии выяснилось, что иммунотерапия практически не влияет на выживаемость пациентов с мПКК и ассоциируется с выраженной токсичностью.

Подходы к лечению ПКК поздних стадий и прогноз у пациентов с этим заболеванием кардинально изменил сунитиниб – первый мультитаргетный ингибитор тирозинкиназ, предназначенный для перорального приема. Воздействуя на рецепторы тирозинкиназ, принимающих участие в опухолевом росте и ангиогенезе, включая рецепторы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR) 1, 2 и 3, рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) α и β , рецептор фактора роста стволовых клеток (KIT), fms-связанную тирозинкиназу 3 (FLT3), рецептор нейротрофического фактора глиальных клеток (RET) и рецептор колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R), сунитиниб проявляет цитотоксические эффекты в отношении опухолевых клеток и одновременно антиангиогенное действие на сосудистую сеть опухоли, что вызывает некроз опухоли, отсрочивает ее рост или вызывает регрессию.

В 2006-2007 гг. сунитиниб был одобрен в США и странах Европы для применения в 1-й линии терапии мПКК и с тех пор остается золотым стандартом, рекомендованным ведущими международными руководствами для 1-й линии лечения пациентов с мПКК, имеющих благоприятный или промежуточный прогноз (Европейская ассоциация урологов – EAU, 2011; Европейское общество медицинской онкологии – ESMO, 2010 и др.).

В последующие 6 лет для лечения мПКК был одобрен ряд других таргетных препаратов, включая ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы (mTOR) темсиролимус и эверолимус, препарат моноклональных антител против VEGFR бевацизумаб (в комбинации с интерфероном (ИФН) α), ингибиторы тирозинкиназ сорафениб, пазопаниб и акситиниб.

В настоящем обзоре представлены накопленные на сегодня данные по применению сунитиниба при мПКК в рандомизированных контролируемых

исследованиях и в условиях реальной клинической практики.

Сунитиниб в клинических исследованиях

В 2 исследованиях II фазы с участием больных мПКК, не отвечающих на цитоклиновую терапию, частота объективного ответа (ЧОО) на сунитиниб составила 40 и 33% при медиане выживаемости без прогрессирования (ВБП) 8,7 и 8,8 мес и медиане общей выживаемости (ОВ) 16,4 и 23,9 мес соответственно (Motzer et al., 2006; Motzer et al., 2007). Объединенный анализ 2 исследований (n=168) показал ЧОО 42% и медиану ВБП 8,2 мес (Motzer et al., 2006).

На основании этих результатов было инициировано рандомизированное многоцентровое исследование III фазы SU11248, целью которого было изучить эффективность и переносимость сунитиниба (50 мг/сут 4 нед, затем 2 нед перерыва; схема 4/2) по сравнению с таковыми ИФН- α , назначаемых в 1-й линии терапии (Motzer et al., 2007). Популяция исследования состояла преимущественно из пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом по критериям Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга (MSKCC). По демографическим и исходным клиническим характеристикам группы не различались. После промежуточного анализа пациентов группы ИФН- α могли переводить на прием сунитиниба. Первичной конечной точкой исследования была ВБП; вторичные конечные точки включали ОВ, ЧОО, качество жизни и безопасность. В этом исследовании при лечении сунитинибом было зафиксировано значительное улучшение медианы ВБП (11,0 мес) по сравнению с таковой на фоне цитокиновой терапии, которая в то время считалась стандартной (в группе ИФН- α медиана ВБП составила всего 5 мес; $p < 0,001$). Объективный ответ при лечении сунитинибом достигался в 5 раз чаще в промежуточном анализе (31 vs 6%; $p < 0,001$) и в 4 раза чаще – в окончательном анализе исследования (47 vs 2%; $p < 0,001$). Медиана ОВ в группах сунитиниба и ИФН- α составила 26,4 и 21,8 мес соответственно при показателе $p = 0,051$. Статистическая значимость разницы в выживаемости была уменьшена вследствие того, что после промежуточного анализа пациентов, получавших ИФН- α , перевели на прием сунитиниба. Однако когда таких больных исключили из анализа, преимущество сунитиниба стало статистически значимым (медиана ОВ 26,4 vs 20,0 мес; $p = 0,036$).

Ретроспективный анализ, проведенный Johannsen и соавт. (2008), показал, что у многих пациентов с мПКК, получающих длительную терапию сунитинибом, отмечается полная радиологическая

ремиссия. Недавно было получено подтверждение, что сунитиниб может вызывать полную гистологическую ремиссию (Robert et al., 2009).

Сунитиниб в реальной клинической практике

Данные клинических исследований сунитиниба, ставшие основанием для регистрации препарата, убедительно подкреплены результатами его использования в рамках Программы расширенного доступа (ЕАР). Эта программа была инициирована компанией Pfizer для предоставления доступа к терапии сунитинибом пациентам с ПКК из стран, в которых на то время препарат не был одобрен. В программе могли участвовать пациенты, не соответствующие критериям включения в клинические исследования, с любыми гистологическими типами мПКК, с метастазами в головном мозге, плохим функциональным статусом по ECOG и т. д., которые ранее не принимали сунитиниб и, по мнению врача, могли получить пользу от приема этого препарата. Сунитиниб назначался в рекомендованной стандартной дозе 50 мг/сут по схеме 4/2; при необходимости доза могла быть уменьшена до 37,5 и 25 мг/сут (Gore et al., 2009, 2011).

В целом в программу были включены 4564 больных, из которых 4371 вошел в ИТТ-анализ Intent-To-Treat. Большинство пациентов (89%) ранее перенесли нефрэктомия, однако предшествующую антиангиогенную терапию получали только 5%. Метастазы чаще всего определялись в легких (76%) и лимфатических узлах (51%); метастатическое поражение головного мозга было диагностировано у 7%. В среднем пациенты получали пять 6-недельных циклов, при этом 56% находились на долгосрочной (≥ 6 мес) терапии сунитинибом.

В программе ЕАР медиана ВБП была такой же, как и в клиническом исследовании III фазы SU11248 (10,9 vs 11 мес). Кроме того, было установлено, что отдельные группы пациентов, в частности больные с метастазами в головном мозге, плохим функциональным статусом (≥ 2 по ECOG) и несветлоклеточной гистологией ПКК, пожилые больные (в возрасте 70 лет и старше), тоже получают пользу от лечения сунитинибом. Результаты ЕАР также показали, что длительное применение сунитиниба не всегда сопровождается повышением кумулятивного риска побочных эффектов.

Спектр нежелательных явлений сунитиниба в Программе расширенного доступа в целом соответствовал таковому в вышеописанном исследовании III фазы, несмотря на значительно большее разнообразие пациентов (Gore et al., 2009, 2011). Профиль безопасности сунитиниба не отличался у больных после

нефрэктомии и лиц, не перенесших указанное вмешательство.

Ведение терапии сунитинибом

Надлежащее ведение терапии сунитинибом позволяет пациентам дольше принимать препарат и, соответственно, достигать лучших результатов лечения. В этом контексте интересно отметить, что при увеличении длительности терапии повышаются частота ответа и вероятность достижения полной ремиссии. Один из последних анализов исследования SU11248 показал увеличение количества случаев полной ремиссии в группе сунитиниба (11 пациентов), в то время как в группе ИФН- α их количество осталось неизменным (4 больных) (Figlin et al., 2008).

Понятие «ведение терапии» подразумевает выбор адекватной дозы и длительности приема сунитиниба, профилактики и лечение потенциальных побочных эффектов, а также улучшение комплайенса путем обсуждения с пациентом целей и задач терапии, его мотивации к приему препарата.

Выбор оптимальной дозы

При использовании в рекомендованной стартовой дозе 50 мг/сут по схеме 4/2 сунитиниб обеспечивал медиану ОВ > 2 лет (Motzer et al., 2009). Метаанализ фармакокинетических/фармакодинамических данных, полученных в 6 исследованиях (в т. ч. в 2 исследованиях при мПКК), показал, что более высокая экспозиция сунитиниба ассоциируется с более длительной ОВ (Houk et al., 2010), что подчеркивает важность удержания пациентов на соответствующих дозах для получения клинической пользы (Ravaud, 2009).

В рандомизированном многоцентровом исследовании II фазы (Renal EFFECT trial) сравнивали эффективность и безопасность сунитиниба 50 мг/сут по схеме 4/2 (n=146) с таковыми непрерывного ежедневного приема препарата в дозе 37,5 мг/сут (n=146). По показателям ВБП, ОВ и профилю побочных эффектов группы не различались, поэтому авторы рекомендуют отдавать предпочтение схеме 4/2.

С целью контроля токсичности дозу сунитиниба можно изменять с шагом по 12,5 мг, однако в любом случае доза препарата не должна быть ниже 25 мг/сут или выше 75 мг/сут (Pfizer Ltd., 2012; Pfizer Inc., 2012).

Коррекция дозы может потребоваться не только при развитии побочных эффектов, но и в случае, когда пациент принимает ряд сопутствующих препаратов, ингибирующих цитохром P450, например эритромицин, кларитромицин, ритонавир, а также грейпфрутовый сок, или усиливающих активность этого фермента (рифампицин, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, препараты зверобоя и др.).

Максимальная длительность лечения

Как уже указывалось, более высокая экспозиция сунитиниба у пациентов с мПКК ассоциируется с лучшими показателями ВБП и ОВ. Результаты клинических исследований и программы ЕАР свидетельствуют о том, что сунитиниб можно принимать длительно (≥ 6 мес), при этом значимая кумулятивная токсичность не развивается.

В последующем исследовании было установлено, что перевод пациентов с 1-й линии терапии сунитинибом (по любым причинам, кроме прогрессирования) на другое лечение может ассоциироваться с ухудшением контроля заболевания (Al-Marrawi et al., 2011). Поэтому с целью оптимизации длительности 1-й линии терапии сунитинибом ее следует продолжать до подтверждения прогрессирования заболевания; отсутствие объективного ответа опухоли не должно рассматриваться как самостоятельный критерий неэффективности лечения.

Ведение побочных эффектов

Наиболее частые эффекты, которые могут развиваться на фоне приема сунитиниба, включают диарею, общую слабость, тошноту, артериальную гипертензию и реакции со стороны кожи. Эти явления, как правило, имеют легкую или среднюю выраженность (1-2 степени), обратимы и хорошо поддаются коррекции. При возникновении общей слабости следует проверить функцию щитовидной железы, так как этот синдром может быть проявлением гипотиреоза. В то же время общая слабость редко является причиной для отмены терапии; обычно в таких случаях достаточно назначения заместительной терапии тиреоидными гормонами. Диарея в большинстве случаев хорошо отвечает на лоперамид; если симптомы персистируют, эффект может оказать снижение рекомендованной дозы сунитиниба 50 мг/сут (схема 4/2). Ведение терапии сунитинибом также подразумевает регулярный контроль артериального давления; при его повышении следует назначить антигипертензивные препараты.

Германские клиницисты сообщают, что использование данных стратегий позволяет успешно вести пациентов, получающих сунитиниб, на протяжении 3 лет и более (L. Bergmann, 2009).

Качество жизни

В исследовании SU11248 также проводилось сравнение качества жизни пациентов, получающих сунитиниб, с таковым больных, которым назначали системную интерферонотерапию (Cella et al., 2008). Во всех временных точках исследования пациенты группы сунитиниба сообщали о значительно меньшем количестве и/или выраженности симптомов ПКК (по данным опросников FKS1 и FKS1-DRS), чем больные группы ИФН- α . После каждого цикла оценки по FKS1 и FKS1-DRS в группе сунитиниба были выше (т.е. лучше), чем в группе сравнения, со статистически значимой разницей для всего периода исследования (3,27 vs 1,98; $p < 0,0001$). Оценки по FKS1-DRS свидетельствовали о том, что качество жизни пациентов, получавших сунитиниб, повышалось на протяжении курса лечения, и по его окончании (после 11 циклов) было зафиксировано достоверное различие по сравнению с исходным показателем ($p = 0,003$).

В группе сунитиниба также наблюдались значительно лучшие показатели качества жизни, связанного с онкозаболеванием в целом и общим состоянием здоровья (опросники FACT-G и EQ-5D соответственно).

Место сунитиниба в клинических рекомендациях по лечению мПМК

На момент одобрения сунитиниба для применения в 1-й линии терапии мПМК ЕАУ уже рекомендовала использовать препарат по данному показанию у больных мПМК с низким и средним риском прогрессирования заболевания (Ljungberg et al., 2007). Междисциплинарная

экспертная комиссия Германского общества рака (DKG) также рассматривает назначение сунитиниба как стандартную 1-ю линию терапии при мПМК (Miller et al., 2007).

В соответствии с рекомендациями Общенациональной сети по борьбе против рака (NCCN, США; версия 1.2009) сунитиниб является единственным препаратом, безоговорочно рекомендованным для 1-й линии терапии мПМК у пациентов всех групп риска с любыми гистологическими типами опухоли.

Национальный институт здоровья и клинического мастерства (NICE, Великобритания), известный как один из самых строгих регуляторных органов здравоохранения, утвердил применение сунитиниба в 1-й линии терапии у пациентов с распространенной и/или метастатической ПКК, которые являются кандидатами на получение иммунотерапии и имеют функциональный статус по ECOG 0 или 1. Кроме того, в рекомендациях NICE подчеркивается, что пациенты, которые не соответствуют вышеуказанным критериям, но получают пользу от текущего приема сунитиниба, должны и далее принимать этот препарат.

Европейская организация по изучению и лечению рака (EORTC) рекомендует использовать сунитиниб в 1-й линии терапии у больных мПМК с благоприятным и промежуточным прогнозом (у пациентов с неблагоприятным прогностическим профилем сунитиниб рассматривается как альтернатива темсиролимусу).

Ниже представлены 2 случая из реальной клинической практики, демонстрирующие возможность эффективного контроля мПМК с помощью сунитиниба (Schmidinger et al., 2012).

Клинический случай 1

Женщина 53 лет, поступила в июле 2006 г. с жалобами на боль в грудном и крестцовом отделах позвоночника; в анамнезе артериальная гипертензия. В октябре 2006 г. компьютерная томография (КТ) выявила новообразование почки с множественными костными метастазами (ECOG 0). В ноябре 2006 г. проведена радикальная нефрэктомия; патоморфологическое заключение: светлоклеточная ПКК (3 гистологическая степень, pT3a). Клинические характеристики пациентки (ECOG 0, 6 метастазов, нормальные лабораторные показатели) позволили отнести ее к благоприятной прогностической группе по критериям MSKCC.

В январе 2007 г. у пациентки появилась ишиалгия и усилилась боль в крестцовом отделе позвоночника; по данным КТ было подтверждено прогрессирование заболевания (рис. 1). Лечение сунитинибом начато в январе 2007 г. в дозе 50 мг/сут (схема 4/2), пациентка получила 2 инъекции золедроновой кислоты. После 2 циклов терапии КТ показала стабилизацию заболевания, а после 4 циклов по данным КТ были верифицированы уменьшение опухоли в размерах и кальцификация периферической ткани опухоли (рис. 2). После 4 циклов терапии сунитинибом у пациентки развились гипотиреоз, астенция 2 степени и ладонно-подошвенный синдром (ЛПС) 3 степени. Гипотиреоз и астенция были успешно устранены с помощью заместительной терапии тиреоидными гормонами и физических нагрузок соответственно. Ведение ЛПС осуществлялось путем ежедневного нанесения топических кремов и ношения резиновых стелек для уменьшения давления на подошву. Чтобы уменьшить токсичность и сохранить пациентке возможность вести активный образ жизни, в июне 2007 по октябрь

ОНКОЛОГІЯ • РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

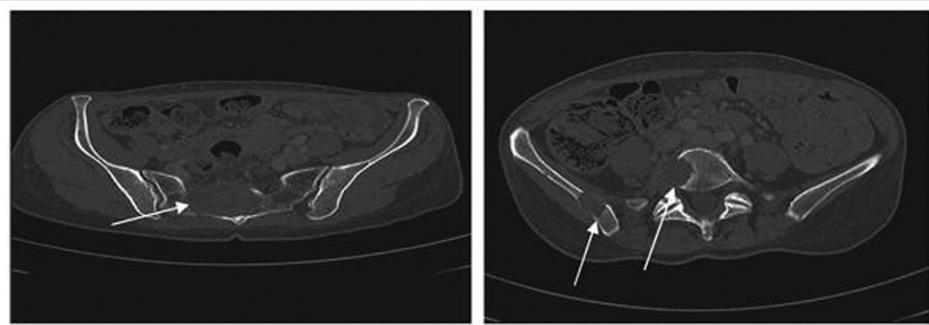


Рис. 1. Клинический случай 1. КТ-грамма за январь 2007 г., демонстрирующая прогрессирование заболевания перед началом таргетной терапии

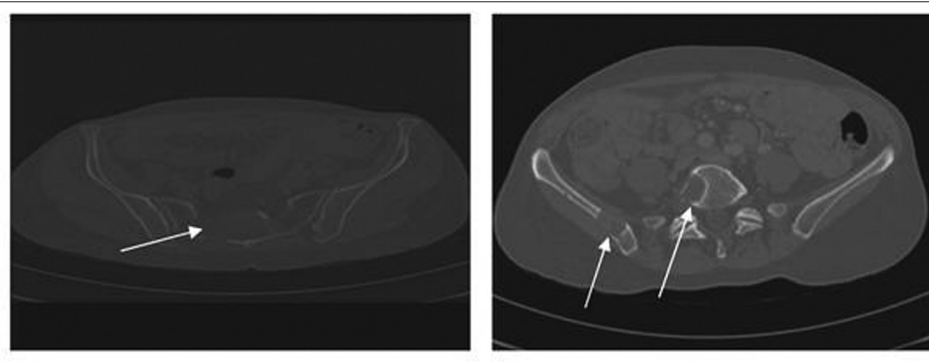


Рис. 2. Клинический случай 1. КТ-грамма за июнь 2007 г. После 4 циклов сунитиниба 50 мг/сут по схеме 4/2 наблюдаются уменьшение опухоли в размерах и кальцификация периферической опухолевой ткани

2010 года доза сунитиниба была снижена до 37,5 мг/сут (схема 4/2); пациентка сообщила об уменьшении токсичности (астения 1 степени, ЛПС 0-1 степени).

В сентябре 2010 г. с целью контроля симптомных костных метастазов пациентке была проведена вертебропластика грудных позвонков (T10-T11) с последующей палиативной лучевой терапией (L4-L5, S2) в октябре 2010 г. В апреле 2011 г. вследствие колита 3 степени и диареи лечение сунитинибом было приостановлено (после 52 нед приема). В июле 2011 г. терапия сунитинибом была возобновлена, при этом

КТ-признаки прогрессирования заболевания отсутствовали.

В описанном клиническом случае у больной светлоклеточной ПКК с благоприятным прогностическим профилем терапия сунитинибом ассоциировалась с частичным ответом и длительным контролем заболевания (>55 мес). Развившиеся побочные эффекты соответствовали профилю безопасности сунитиниба и были успешно купированы, что позволило оптимизировать качество жизни пациентки.

Продолжение на стр. 20.



Только лечение СУТЕНТОМ позволяет достичь медианы общей выживаемости более 2-х лет в первой линии терапии мСРП
ITT (популяция лечебного намерения) в III фазе рандомизированного исследования¹

Литература: 1. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon α in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009;27:3584-3590.
Сутент (сунитиниб), капсулы по 12,5, 25, 37,5 и 50 мг; полиэтиленовые флаконы высокой плотности с крышкой из полипропилена в картонной коробке. В упаковке 30 капсул. Бlistеры из алюминиевой фольги, 4 бlistера по 7 капсул в картонной упаковке. В упаковке 28 капсул. Короткая инструкция для медицинского применения препарата.

Показания для применения. Стромальные опухоли эндокринной системы. Метастатический почечнопочечный рак. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Способ применения и дозы. Терапия должна назначаться врач, который имеет опыт лечения метастатической формы светлоклеточного рака почки или стромальных опухолей эндокринной системы (СОЭТ). Рекомендованная доза Сутента составляет 50 мг перорально ежедневно, на протяжении четырех недель подряд, затем две недели перерыв (схема лечения «4/2»). Полный цикл лечения составляет 6 недель. Применение препарата Сутент не зависит от приема пищи. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к сунитинибу малату или другому из компонентов препарата. **Побочные действия:** Наиболее клинически значимые побочные эффекты обусловлены Сутентом у пациентов с солидными опухолями, злокачественной артерией (1 %), тромбоцитопенией (1 %), кровотечениями из опухоли (0,9 %), фебрильной нейтропенией (0,4 %), повышением артериального давления (0,4 %). **Особенности применения:** Применение препарата у беременных женщин не изучалось. Безопасность и эффективность применения у пациентов детского возраста не изучали. Исследования по влиянию препарата на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами не проводились. Пациентам следует предупреждать о возможном возникновении головокружения во время лечения Сутентом. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Одновременное применение сунитиниба с мощным ингибитором CYP3A4, итраконазолом в 49 % и 51 % случаев соответственно привело к повышению значений С_{max} и AUC₀₋₂₄ комплекса [сунитиниб + основные активные метаболиты], после приема разовой дозы сунитиниба у здоровых добровольцев. Применение Сутента вместе с другими ингибиторами CYP3A4 (например, ритонавиром, итраконазолом, эритромицином, клотримазолом, гризеофульвом, соком) может повышать концентрации сунитиниба. Одновременное применение Сутента со стимулятором CYP3A4, рифампином у 23 % и 46 % случаев соответственно вызвало снижение значений С_{max} (максимальная концентрация) и AUC₀₋₂₄ (площадь под кривой «концентрация-время») комплекса [сунитиниб + основные активные метаболиты], после приема разовой дозы сунитиниба здоровыми добровольцами. Применение Сутента вместе с другими индукторами CYP3A4 (например, дексаметазоном, фенитоином, карбамазепином, рифампином, фенобарбиталом, или Нерисепт rebograftol (известным также, как зверобой)) может снижать концентрации сунитиниба. **Фармакологические свойства:** Сунитиниб одновременно ингибирует многие рецепторы тирозинкиназы (RTK), которые берут участие в росте опухоли, патологическом ангиогенезе, а также метастазировании рана. **Условия отпуска:** По рецепту.

Перед применением препарата необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Предназначено для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику. Регистрационные свидетельства № UA778501/01, № UA778501/01, № UA778501/01 от 15.02.2008 г., № UA778501/01 от 22.11.2010

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство "Pfizer H. C. P. Corporation" в Украине: (0800) г. Киев, ул. Алесандра 12, Бизнес-Центр "Horizon Park". Тел. (044) 201-40-50.



UA-SUT-12-004

СУТЕНТ
сунитиниба малат
знания открывают путь

Место сунитиниба в лечении метастатической почечноклеточной карциномы

Продолжение. Начало на стр. 18.

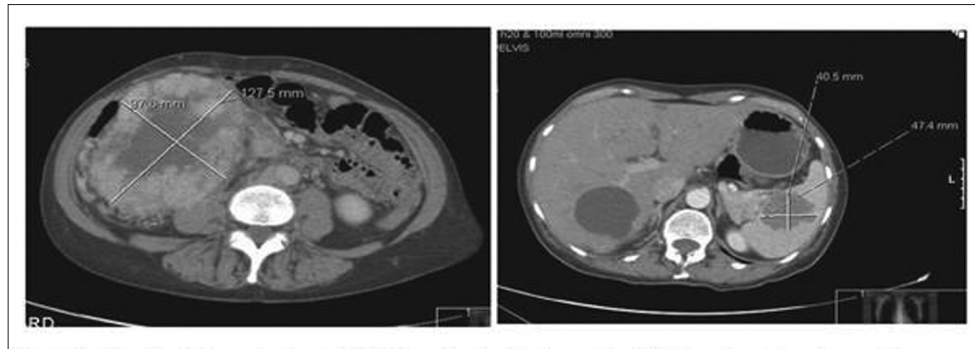


Рис. 3. Клинический случай 2. Исходная КТ-грамма (март 2009 г.). Неоперабельная опухоль правой почки с метастатическим поражением селезенки

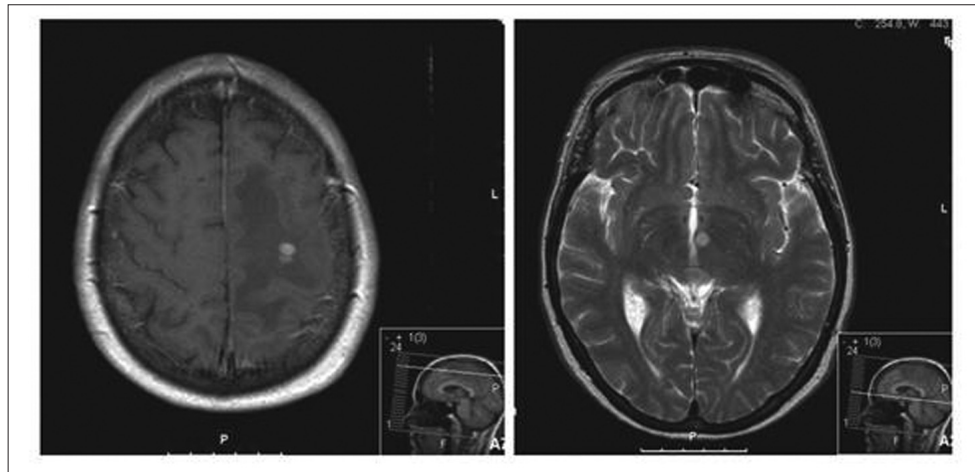


Рис. 4. Клинический случай 2. КТ-грамма за июль 2010 г. Появление метастазов в головном мозге через 15 мес после начала приема сунитиниба

Клинический случай 2

Женщина 63 лет? поступила 2 марта 2009 г. для обследования по поводу новообразования в брюшной полости. Предъявляла жалобы на периодическую нечеткость зрения. Медицинский анамнез

без особенностей. Уровень гемоглобина 200 г/л, функциональный статус 1, сыровороточные уровни лактатдегидрогеназы и кальция в норме. КТ головы, грудной клетки, живота и таза выявила крупную опухоль в правой почке с метастазами в селезенке и легких (рис. 3). Биопсия подтвердила, что

первичная опухоль представляла собой светлоклеточную ПКК, расцененную как неоперабельная, и пациентка была отнесена к промежуточной прогностической группе по критериям MSKCC.

В апреле 2009 г. пациентке проведена флеботомия и начато лечение сунитинибом в дозе 50 мг/сут (схема 4/2). После 14 дней терапии у пациентки появились гематурия, потребовавшая промывания мочевого пузыря, и АПС 2 степени. АПС был успешно контролирован с помощью ношения соответствующей обуви и нанесения топических кремов, и пациентка смогла продолжать прием сунитиниба в дозе 50 мг/сут. Повторная КТ, проведенная в июне 2009 г. (через 12 нед от начала терапии), показала хороший ответ. В сентябре 2009 г. (после 24 нед приема сунитиниба) по данным КТ было зафиксировано дальнейшее уменьшение опухолей в размерах, и у пациентки проведены спленэктомия и нефрэктомия справа. В последующем у больной развился острый левосторонний гемипарез; обследование выявило метастаз в шейном отделе позвоночника. В ноябре 2009 г. была проведена ламинэктомия С7 и назначены 10 доз лучевой терапии (30 Гр). Дозу сунитиниба снизили до 37,5 мг/сут (схема 4/2). Контроль заболевания сохранялся до июля 2010 г., когда у пациентки появилась слабость в правой руке и по данным КТ были диагностированы метастазы в головном мозге (рис. 4). После отмены сунитиниба была осуществлена радиохирургическая операция с использованием гамма-ножа. Больной назначали терапию стероидами, однако у нее развились рефрактерные припадки, инсулинзависимый сахарный диабет и проксимальная миопатия. В ноябре

2010 г. пациентке провели операцию с целью удаления эпилептогенного опухолевого очага и отменили стероиды, что ассоциировалось с улучшением контроля диабета и повышением уровня физической активности. Обследование через 3 мес после хирургического вмешательства (февраль 2011 г.) выявило в головном мозге 2 новых очага небольших размеров; была проведена повторная радиохирургическая операция. КТ головы, грудной клетки живота и таза, выполненная в апреле 2011 г., показала, что на протяжении 9 мес после отмены сунитиниба заболевание медленно прогрессировало. В апреле 2011 г. пациентке был назначен эверолимус, который хорошо переносился и ассоциировался с уменьшением опухоли в июне 2011 г. По состоянию на осень 2011 г. прогрессирование заболевания не наблюдалось.

В этом клиническом случае у пациентки с мПКК промежуточной группы риска благодаря терапии сунитинибом крупную изначально нерезектабельную первичную опухоль удалось сделать резектабельной и успешно удалить. Несмотря на токсичность, пациентка смогла продолжать прием сунитиниба на протяжении 15 мес и достичь общей выживаемости более 2 лет. Таким образом, таргетная терапия при эффективном ведении побочных эффектов позволила значительно изменить естественное течение мПКК у данной пациентки.

Подготовил **Алексей Терещенко**

Список литературы находится в редакции.

Напечатано при поддержке представительства «Файзер Эйч.Си.Пи. Корпорейшн» в Украине

Длительный прием финастерида не ухудшает качество жизни

Финастерид является синтетическим ингибитором 5 α -редуктазы – фермента, превращающего тестостерон в дигидротестостерон. Препарат одобрен для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и андрогенной алопеции. Побочные эффекты финастерида включают эректильную дисфункцию, нарушения эякуляции, гинекомастию и боль в яичках.

В двойном слепом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) финастерид (5 мг/сут) изучался как препарат для профилактики рака предстательной железы (РПЖ) у 18 тыс. мужчин в возрасте 55 лет и старше. На протяжении 7 лет терапия финастеридом обеспечивала снижение риска развития РПЖ и симптомной ДГПЖ на 25 и 40% соответственно.

Первичный анализ исследования показал, что финастерид ассоциировался с повышением риска сексуальной дисфункции, однако в последующем было продемонстрировано, что уровень сексуальной дисфункции был минимальным и снижался по мере продолжения лечения.

Состояние физического, психического здоровья и энергичность оценивались у 16 тыс. участников исследования PCPT на момент включения, через 6 мес после рандомизации и затем ежегодно на протяжении 7 лет.

Исследователи установили, что лечение финастеридом не оказывало статистически значимого влияния на эти три домена, характеризующие качество жизни. Кроме того, после 7 лет терапии средние показатели по SF-36 (анкета для оценки качества жизни) у пациентов группы финастерида и у больных группы плацебо существенно не различались.

В то же время было установлено, что статистически значимое негативное влияние на физическое здоровье оказывали застойная сердечная недостаточность, боль в ногах, сахарный диабет и курение.

C.M. Moinpour, A.K. Darke, G.W. Donaldson. Health-Related Quality-of-Life: Findings for the Prostate Cancer Prevention Trial. JNCI J Natl Cancer Inst. Опубликовано онлайн 12 сентября 2012 г.

Больные раком грудной железы, относящиеся к группе высокого риска, получают пользу от удаления подмышечных лимфатических узлов

Ранее в исследовании Z0011, проведенном Онкологической группой Американской коллегии хирургов (ACOSOG), были получены указания на то, что больным раком грудной железы (РГЖ) с метастазами в 1 или 2 сторожевых лимфатических узлах (ЛУ) лимфаденэктомия подмышечных ЛУ проводить необязательно. В то же время высказывались опасения относительно того, что результаты исследования Z0011, полученные у пациенток группы низкого риска (РГЖ ранней стадии – T1 или T2), не правомочно переносить на всю популяцию таких больных.

Чтобы уточнить этот вопрос, американские ученые разработали анализ принятия решений, имитирующий риск рецидива РГЖ в подмышечных ЛУ, лимфаденом и качество жизни женщин в возрасте 40, 55 и 70 лет с РГЖ II стадии и метастазами в сторожевых ЛУ, верифицированными после органосохраняющего хирургического вмешательства.

Пациенток разделили на две группы в зависимости от риска наличия метастазов в сохраненных ЛУ после удаления сторожевого ЛУ. Риск 0-30% считался низким, риск 30-60% – высоким.

В группе высокого риска моделирование выявило различие в продолжительности жизни, стандартизированной по ее качеству, у пациенток, получавших и не получавших внешнюю лучевую терапию (ЛТ) (14,36 vs 13,55 года соответственно). В группе низкого риска ЛТ на этот показатель не влияла (15,46 vs 15,53 соответственно). У женщин группы низкого риска общая выживаемость при ЛТ и ЛТ + лимфаденэктомии не различалась через 5 лет (88 vs 88%) и через 20 лет (47 vs 47%).

Кроме того, анализ чувствительности показал, что у пациентов с низким риском предпочтительной стратегией является проведение только ЛТ, кроме случаев, когда риск рецидива в подмышечных ЛУ превышает 1,6% или риск лимфаденом составляет менее 10%. В группе высокого риска предпочтительной стратегией является ЛТ + лимфаденэктомия за исключением ситуации, когда риск рецидива в подмышечных ЛУ составляет менее 2,3%.

Бавитуксимаб удваивает выживаемость больных раком легких

На Чикагском мультисциплинарном симпозиуме по торакальной онкологии, прошедшем 6-8 сентября в г. Чикаго при спонсорской поддержке Американского общества клинической онкологии (ASCO), Американского общества радиационной онкологии (ASTRO), Международной ассоциации по изучению рака легких (IASLC) и Чикагского университета, были представлены обнадеживающие результаты исследования бавитуксимаба при немелкоклеточном раке легких (НМКРЛ).

Бавитуксимаб – экспериментальный препарат моноклональных антител, предназначенный для лечения рака и некоторых вирусных инфекций. Бавитуксимаб связывается с фосфатидилсерин, который экспрессируется на поверхности определенных атипичных клеток, включая клетки опухолей и клетки, инфицированные вирусами одного из шести семейств (в т.ч. респираторно-синцитиальным вирусом, вирусами гепатита С, гриппа А и В, ВИЧ 1 и 2). На здоровые клетки препарат не влияет, так как в норме фосфатидилсерин содержится внутриклеточно. Связывание бавитуксимаба с мишенями на поверхности клеток запускает их апоптоз, стимулирует иммунную систему атаковать опухолевые эндотелиальные клетки и вызывает тромбоз сосудистой сети опухоли.

В двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании II фазы сравнивали эффективность и безопасность доцетаксела + плацебо (контрольная группа) и доцетаксела + бавитуксимаб 1 или 3 мг. Пациентов с НМКРЛ (n=117), ранее уже получавших первую линию химиотерапии, рандомизировали для получения одного из трех режимов лечения каждый 21-й день (всего 6 циклов).

Общая частота ответа в группах бавитуксимаба 1 и 3 мг составила 15 и 17,9% соответственно, что в 2 раза превышало этот показатель в группе плацебо (7,9%). Медиана до прогрессирования составила 4,2 и 4,5 мес в группах бавитуксимаба и 5,5 мес в группе плацебо. Общая выживаемость пациентов, получавших бавитуксимаб 3 мг, составила 13,1 мес. Переносимость лечения бавитуксимабом была хорошей.

По мнению участников симпозиума, при подтверждении этих результатов в исследовании III бавитуксимаб может стать основным препаратом стандартной терапии пациентов с НМКРЛ.

Bavituximab Doubles Lung Cancer Survival in Mid-Stage Trial. Reuters Health Information <http://www.thoracicsymposium.org/>

Подготовил **Алексей Терещенко**

ОНКОДАЙДЖЕСТ