



Рак почки:

Начиная с 30-х годов прошлого века и до настоящего времени наблюдается устойчивая общемировая тенденция к росту заболеваемости раком почки [1].

Несмотря на то что стандартизованный показатель заболеваемости почечно-клеточным раком (ПКР) в Украине почти в 2 раза выше, чем в среднем в мире (7,6 против 4,0 случаев на 100 тыс. населения), в нашей стране наблюдается устойчивый тренд в сторону увеличения количества впервые диагностированного рака почки с 6,5 до 7,6 случая на 100 тыс. в период 2004-2010 гг. (рис.1) [2, 3]. Относительно стабильные стандартизованные показатели смертности по причине ПКР в Украине и в мире (3,2 и 1,6 случая на 100 тыс. соответственно) при явной тенденции к увеличению заболеваемости можно объяснить, с одной стороны, совершенствованием диагностических алгоритмов выявления заболевания, а с другой – отсутствием значительных успехов в разработке противоопухолевой терапии.

В 27 странах Европы в 2008 г. было зарегистрировано около 88 400 новых случаев ПКР. Средний уровень заболеваемости составляет 15,8 случая на 100 тыс. мужчин и 7,1 случая на 100 тыс. женщин. Лидерство по заболеваемости ПКР сохраняют Чехия, Литва, Латвия, Эстония и Исландия. В Европе самая низкая заболеваемость указанной патологией фиксируется в Румынии, на Кипре и в Португалии [18].

Актуальность внедрения достижений медицинской науки в практическую онкоурологию обсуждалась в октябре в г. Одессе участниками форума экспертов в области онкоурологии, состоявшегося в рамках научно-практической конференции с международным участием «ОНКО-2012. Противоречия в диагностике и лечении онкоурологических заболеваний». Тема обсуждения – «Медикаментозное лечение распространенного/метастатического рака почки. Проблемы выбора оптимальной терапии» – имеет исключительную важность с учетом неутешительных цифр официальной статистики, свидетельствующих о том, что 28,5% пациентов с раком почки в нашей стране не проживают и года после установления диагноза, а у 22,5% на момент его установления выявляются отдаленные метастазы [3].

Пациенты с раком почки в Украине имеют один из самых низких показателей охвата специальным лечением среди всех больных злокачественными новообразованиями – 66,7%, что объясняется резистентностью этой опухоли к традиционным средствам системного воздействия. По-видимому, именно пациенты с первично распространенным ПКР не получают специального лечения с учетом относительной неэффективности традиционных консервативных средств.

Дальнейший анализ данных официальной статистики относительно распространенности ПКР и смертности вследствие этого заболевания в Украине свидетельствует о том, что минимум у половины больных раком почки существует потребность в системной терапии заболевания. Об этом свидетельствует соотношение «смертность/заболеваемость», равное в Украине примерно 0,5 (3,2:7,6). Это подтверждается также данными международных эпидемиологических исследований, посвященных ПКР. В соответствии с мировой статистикой на момент установления

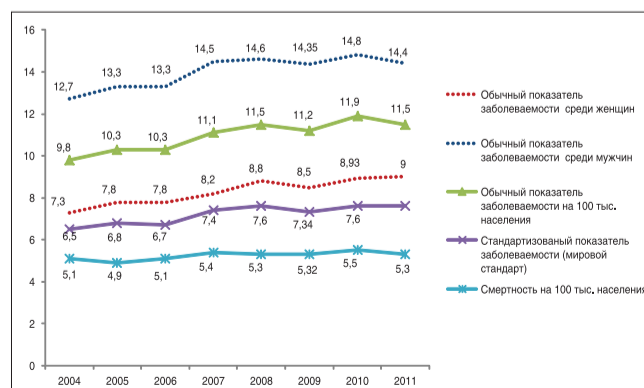


Рис. 1. Динамика заболеваемости и смертности от рака почки в Украине (2004-2011) [3]

Э.А. Стаховский, д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделением пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака, г. Киев

расширение возможностей медикаментозной терапии

По материалам форума экспертов «Медикаментозное лечение распространенного/метастатического рака почки. Проблемы выбора оптимальной терапии», организованного при содействии ООО «ГлаксосмитКляйн Фармасьютикалс Украина» (19 октября, г. Одесса)

диагноза ПКР отдаленные метастазы обнаруживаются у 20-30% пациентов [19]. Еще у 20-30% больных с локальным на момент хирургического лечения процессом в послеоперационном периоде появляются метастазы или наблюдается рецидив [20]. Общий прогноз у этой категории больных является неблагоприятным и не зависит от параметра Т по классификации TNM: пятилетняя выживаемость не превышает 10% [21].

С появлением в 2005 г. нового класса медикаментозных таргетных средств для лечения ПКР возможности паллиативной помощи таким больным существенно расширились, впервые позволив отодвинуть срок прогрессирования болезни на существенный период. В ходе форума экспертов обсуждались современные методы направленного воздействия на ПКР в контексте появления в Украине нового таргетного препарата – pazopaniba.

В мероприятии приняли участие ведущие урологи, онкоурологи, онкологи, имеющие опыт медикаментозного лечения распространенных форм ПКР, из разных областей Украины. Информативная о современных достижениях системной терапии ПКР была представлена в 3 докладах, отображающих связь между фундаментальными знаниями о молекулярных механизмах онкогенеза и их использованием в создании конкретных терапевтических агентов, которые способны влиять на сигнальные пути, вовлеченные в механизмы опухолевой прогрессии.



Заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор А.А. Ковалев представил исторический обзор ключевых открытий молекулярной биологии применительно к раку почки, предметно остановился на молекулярных механизмах развития ПКР, принципах ангиогенеза в нормальной и опухолевой ткани, связав приведенные данные с современной клинической стратегией лечения этого заболевания и ее перспективами.

– Открытие принципов ангиогенеза стало возможным благодаря работам немецкого офтальмолога Евгения фон Гиппеля (Eugen von Hippel), который в 1904 г. описал характерные для гемангиобластом изменения сетчатки глаза, и шведского патолога Арвида Линдау (Arvid Lindau), представившего в 1926 г. характерные изменения центральной нервной системы при гемангиобластомах мозжечка и спинного мозга [4, 5]. Позднее именами этих ученых был назван соответствующий синдром и клонированный в 1993 г. ген VHL (von Hippel-Lindau). В случае его инактивации (мутация) синтезируется дефектный белок VHL, что приводит к нарушению деградации и накоплению фактора, индуцированного гипоксией (HIF), действующего на определенные гены-мишени, отвечающие за ангиогенез, пролиферацию и выживаемость клеток. Цепь этих событий приводит к гиперэкспрессии генов, кодирующих в том числе сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [6, 7]. В 1989 г. ген VEGF очистил и клонировал Наполеон Феррара (Napoleone Ferrara) – известный ученый, работающий в области молекулярной биологии, профессор Университета в Калифорнии [10]. Идентификация молекулярных мишеней, связанных с VEGF-зависимыми

сигнальными путями, и направленное воздействие на них таргетными агентами позволили существенно влиять на естественное течение онкопроцесса.

Другой важной точкой приложения молекулярных медицинских технологий является внутриклеточная рецепторная протеинкиназа mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих), регулирующая рост клетки, ее пролиферацию, апоптоз, ангиогенез и являющаяся фактором лекарственной резистентности [8]. Ключом для открытия протеинкиназы mTOR стала бактерия вида Streptomyces hyugosporicus, выделенная из образца почвы о. Пасхи. Производимый этой бактерией продукт – рапамицин – привлек внимание чрезвычайно широким спектром иммунобиологических реакций, связанных преимущественно с иммуносупрессией [9]. Современные аналоги рапамицина (сиролимуса) обладают существенным противоопухолевым потенциалом и способны улучшить результаты лечения рака почки.

Практическое воплощение достижений молекулярной биологии расширило арсенал терапевтических средств воздействия на ПКР. Начиная с появления в 2005 г. сорафениба в клинической практике все шире используются препараты направленного (таргетного) воздействия, что позволяет говорить о так называемой постинтерфероновой эре – эре таргетной терапии в лечении рака почки [22]. На сегодня Европейской ассоциацией урологов к клиническому применению при распространенном раке почки одобрены низкомолекулярные ингибиторы VEGF-ассоциированных киназ (сунитиниб, сорафениб, pazopanib), ингибиторы mTOR (темсиролимус, эверолимус) и моноклональное антитело к фактору роста VEGF (бевацизумаб) [23]; из них в Украине пока не зарегистрирован темсиролимус.



Заведующий научно-исследовательским отделением пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака, доктор медицинских наук, профессор Э.А. Стаховский отметил прогрессивное увеличение заболеваемости раком почки в период 1975-2006 гг. во всех возрастных группах.

– На фоне неблагоприятной статистики заболеваемости ПКР благодаря современным технологиям визуализации наблюдается тенденция к уменьшению среднего размера первичной опухоли почки в период с 1989 по 2006 год [11]. Тем не менее примерно у 30% больных регистрируется первично распространенный процесс, в связи с чем они нуждаются в комплексном лечении, в том числе с применением таргетных средств.

В последнее десятилетие практические возможности медикаментозной терапии рака почки существенно расширились. Начиная с 2005 г. новые препараты регистрируются практически ежегодно (рис. 2).

Опубликованы результаты клинических исследований по каждому из упомянутых таргетных препаратов, результаты которых позволили опровергнуть укоренившееся убеждение о неэффективности любой системной терапии рака почки. Ниже приведены результаты ключевых исследований по зарегистрированным в Украине препаратам.

• В исследовании Escudier и соавт. (2007) сорафениб (таргетный ингибитор киназ клеточной поверхности KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, 2, 3, PDGFR β, киназ c-CRAF, BRAF и мутированной BRAF) сопровождался большей, чем плацебо, эффективностью в популяции ранее получавших лечение цитотоксиками или лучевую терапию пациентов с метастатическим ПКР: медиана выживаемости до прогрессирования – 5,5 против 2,8 мес (p<0,001) [13].

• Сунитиниб (таргетный ингибитор тирозинкиназ, связанных с рецепторами VEGF, PDGF, KIT, FLT-3, CSF-1R, RET) в исследовании Motzer и соавт. (2007) в сравнении с α-интерфероном продемонстрировал значимое преимущество по времени выживаемости без прогрессирования (11 против 5 мес; p<0,001) в 1-й линии терапии метастатического ПКР [13].

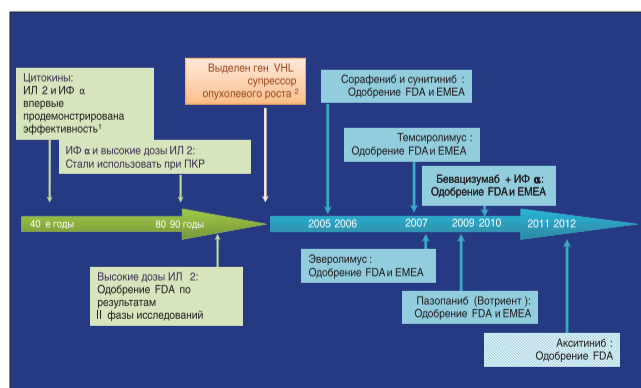


Рис. 2. Хронология успехов медикаментозной терапии ПКР

Продолжение на стр. 20.

Э.А. Стаховский, д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделением пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака, г. Киев

Продолжение.
Начало на стр. 19.

Рак почки: расширение возможностей медикаментозной терапии

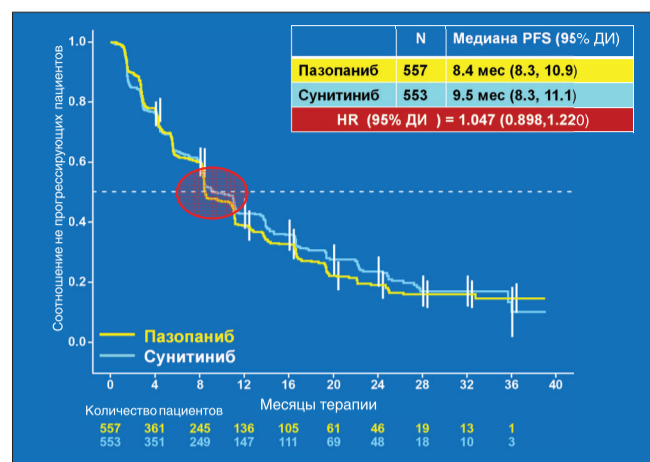


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования (PFS) в исследовании COMPARZ (независимая оценка)

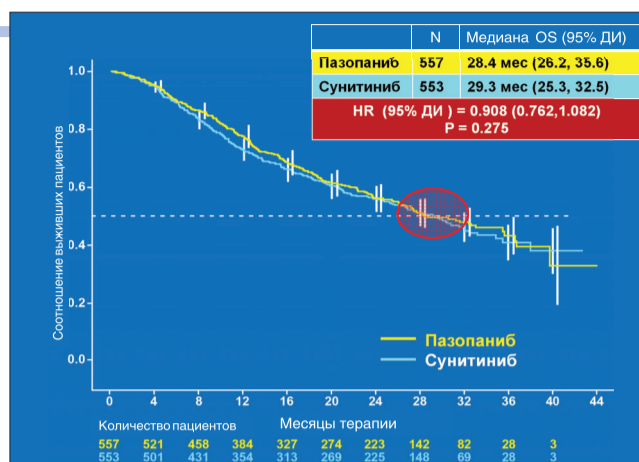


Рис. 4. Промежуточный анализ общей выживаемости (OS) в исследовании COMPARZ

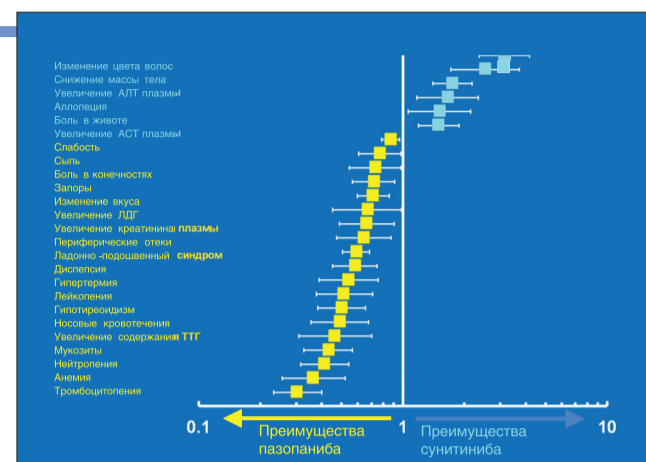


Рис. 5. Относительный риск нежелательных явлений (≥10%)

• Бевацизумаб (моноклональное антитело, ингибирует активность фактора роста эндотелия сосудов) в сочетании с α -интерфероном у не леченных ранее больных с метастатическим ПКР показал увеличение выживаемости без прогрессирования с 5,4 мес в группе монотерапии (α -интерферон) до 10,2 мес в группе комбинированного лечения (интерферон α + бевацизумаб; $p < 0,001$) [13].

• В исследовании Sternberg и соавт. (2010) у пациентов с метастатическим ПКР пазопаниб (мультицелестный ингибитор тирозинкиназы рецепторов VEGF, PDGF, c-KIT) был эффективнее плацебо по показателю выживаемости без прогрессирования как в общей популяции (9,2 против 4,2 мес; $p < 0,001$), так и у больных, не леченных ранее (11,1 против 2,8 мес; $p < 0,001$) [13].

• Эверолимус (селективный ингибитор mTOR в исследовании Motzer и соавт. (2008) позволил увеличить выживаемость без прогрессирования у пациентов с метастатическим ПКР после прогрессирования на ингибиторах тирозинкиназы с 4,2 мес (плацебо) до 4,9 мес ($p < 0,001$) [13].

При таком разнообразии средств для медикаментозного лечения распространенного рака почки актуальным становится вопрос об их сравнительной эффективности. В настоящее время количество прямых сравнительных исследований ограничено, поэтому ориентиром может служить сопоставление отдельных клинических исследований с похожим дизайном.

Так, на ASCO-2010 было представлено не прямое сравнение пазопаниба с другими таргетными агентами по результатам исследований III фазы [14]. Эти данные свидетельствуют о том, что пазопаниб эффективнее α -интерферона по показателю безрецидивной выживаемости [соотношение рисков (95% ДИ) 0,50 (0,31-0,81)]. При лечении пациентов с метастатическим ПКР в 1-й линии не отмечается статистически достоверной разницы в выживаемости без прогрессирования между пазопанибом и сунитинибом [соотношение рисков (95% ДИ) 0,93 (0,56-1,56)] или комбинацией бевацизумаба с интерферонами (0,79 (0,48-1,32)). В популяции ранее получавших лечение цитотоксическими препаратами не уступает сорафенибу по времени до прогрессирования [соотношение рисков (95% ДИ) 0,98 (0,61-1,58)] [14].

При использовании в качестве терапии сравнения α -интерферона сунитиниб при не прямом сравнении, вероятно, превосходит сорафенибу по показателю безрецидивной выживаемости [соотношение рисков (95% ДИ) 0,47 (0,316-0,713)] [15].

Нежелательные явления встречались часто при лечении любым из таргетных препаратов (92-99%), однако частота побочных реакций 3-4 уровня была ниже у пазопаниба в сравнении с сунитинибом или схемой бевацизумаб + α -интерферон [14].

Безусловно, интерпретация данных не прямых сравнений эффективности и безопасности препаратов требует осторожности и подтверждения результатами прямых сравнительных исследований.



Врач-уролог высшей категории О.Б. Баныра (2-я коммунальная поликлиника г. Львова) остановился на результатах новых прямых сравнительных исследований эффективности и безопасности пазопаниба и сунитинибом.

— Предварительные результаты рандомизированного открытого сравнительного исследования III фазы COMPARZ, в котором изучалась эффективность пазопаниба в сравнении с таковой сунитинибом в 1-й линии терапии пациентов с метастатическим ПКР, были представлены на конгрессе ESMO в сентябре [16]. Главная цель исследования COMPARZ — сравнить выживаемость без прогрессирования у пациентов,

получавших инициальную системную терапию пазопанибом и сунитинибом. Кроме того, сравнивались общая выживаемость, уровень объективного ответа, безопасность, отзывы пациентов о лечении. В исследование были включены 1100 пациентов с распространенным/метастатическим светлоклеточным ПКР, которых рандомизировали в соотношении 1:1 в группы пазопаниба (800 мг/сут непрерывно; $n=557$) или сунитинибом (50 мг 4-недельными курсами с перерывом в 2 нед; $n=553$).

По данным независимой оценки, медиана времени до прогрессирования составила 8,4 и 9,5 мес в группах пазопаниба и сунитинибом соответственно [соотношение рисков (ДИ 95%) 1,045 (0,898-1,220)] (рис. 3).

По данным исследовательского анализа, выживаемость без прогрессирования в группе пазопаниба составила 10,5 мес в сравнении с 10,2 мес в группе сунитинибом [соотношение рисков (ДИ 95%) 0,998 (0,863-1,154)].

Уровень объективного ответа на терапию в сравниваемых группах представлен в таблице.

Таблица. Уровень объективного ответа на терапию по критериям RECIST 1.0 (независимая оценка)		
Объективный ответ, %	Пазопаниб (n=557)	Сунитиниб (n=553)
Полный ответ	<1	<1
Частичный ответ	31	24
Стабилизация	39	44
Прогрессирование	17	19
Не оценено	13	12
Уровень объективного ответа (полный ответ + частичный ответ), %	31	25
P	0,032	

Общая выживаемость в группах пазопаниба и сунитинибом (промежуточный анализ) составила соответственно 28,4 и 29,3 мес (соотношение рисков (95% ДИ) = 0,908 (0,762-1,082; $p=0,275$) (рис. 4).

Результаты исследования COMPARZ демонстрируют сопоставимую клиническую эффективность пазопаниба и сунитинибом по показателям безрецидивной и общей выживаемости при преобладании пазопаниба по уровню объективного ответа, находящегося на границе достоверности.

Особый интерес представляют данные по безопасности сравниваемых препаратов. В исследовании COMPARZ оценивался относительный риск нежелательных явлений в группах пазопаниба и сунитинибом (рис. 5).

Нежелательные явления развивались практически у всех пациентов, принимавших участие в исследовании; при этом спектр и тяжесть побочных реакций в исследуемых группах существенно отличались. Достоверно больший риск развития гепатотоксичности ассоциируется с терапией пазопанибом. Сунитиниб чаще, чем пазопаниб, вызывает гематологические осложнения в виде анемий, тромбоцитопении и нейтропении; при его приеме выше риск развития ладонно-подошвенного синдрома, диспептических расстройств, поражений слизистых, высыпаний и общей слабости.

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании COMPARZ, заполняли опросники FACIT-F, FKS-19, CTSQ, SQLQ, оценивающие качество жизни и удовлетворенность лечением по результатам 6 мес терапии. Достоверные преимущества пазопаниба констатированы по параметрам субъективной оценки пациентами общей слабости, болевых ощущений в конечностях, выраженности побочных эффектов и удовлетворенности терапией.

Результаты COMPARZ соотносятся с данными другого прямого сравнительного исследования предпочтений пациентов при лечении пазопанибом в сравнении с терапией сунитинибом — PISCES [17]. Оригинальный дизайн этого исследования ($n=169$) предполагал последовательное применение исследуемых лекарственных средств

в терапевтических дозах в течение 10 нед (двойная слепая фаза) с последующим продолжением лечения препаратом, который пациент считал более подходящим для себя. В результате 70% пациентов предпочли пазопаниб, 22% — сунитиниб ($p < 0,001$), 8% участников не смогли определиться; соотношение предпочтений существенно не отличалось в группах пациентов начавших лечение с сунитинибом или пазопанибом.

В исследовании оценивались также предпочтения врачей в выборе препарата. Доктора принимали решение о выборе препарата до раскрытия схем терапии: 61% из них предпочли пазопаниб, 22% — сунитиниб, 17% затруднились с ответом.

Согласно результатам прямых сравнительных исследований сунитинибом и пазопанибом (COMPARZ и PISCES), можно констатировать, что пазопаниб обладает более предпочтительным профилем безопасности, исключая риск развития печеночных осложнений. Кроме этого, пазопаниб обладает преимуществами для пациентов по показателям качества жизни и удовлетворенности терапией.

В ходе обсуждения представленных докладов участники форума экспертов отметили важность представленной информации для понимания механизмов воздействия таргетных препаратов и обоснования их эффективности в терапии рака почки. Акцент в дискуссии был сделан на важности появления новых препаратов, что расширяет возможности лечащего врача при выборе наиболее эффективного и доступного из них, приводит к существенному удешевлению терапии и в конечном итоге увеличивает продолжительность качественной жизни больного с метастатическим раком почки.

Экономические аспекты терапии особенно важны для Украины, где пациенты в подавляющем большинстве случаев вынуждены самостоятельно покупать дорогостоящие препараты.

После обсуждения участники Форума экспертов одобрили предложение профессора Э.А. Стаховского инициировать изменения в Унифицированном клиническом протоколе медицинской помощи больным злокачественными новообразованиями почек, дополнив документ данными об эффективности пазопаниба у больных с распространенным/метастатическим светлоклеточным раком почки.

Литература

- Pascual D. et al. Adv Urol. 2008; 782381. Epub 2008 Nov 4.
- Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008 GLOBOCAN 2008.
- Український канцер-регістр. <http://users.i.kiev.ua/~ucr/>
- Von Hippel E. Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol. — Band 59. — S. 83-106.
- Cushing H., Bailey P. Trans Am Ophthalmol Soc. — 1928. — Vol. 26. — P. 182-202.
- Forsythe J.A., Jiang B.H., Iyer N.V. et al. Mol. Cell. Biology. 16, 4604-4613. 1996.
- Liu L. et al. Молекулярная биология, 2008, т. 42, № 3, с. 459-466.
- Heitman J., Movva N.R., Hall M.N. 1991. Science. 253: 905-909.
- Vezina C., Kudelski A., Sehgal S.N. 1975 28: 721-726.
- Ferrara N. Am. J. Physiol. Cell Physiol. — 2001. — Vol. 280. — P. 1358-1366.
- Russo P. Semin. Oncol. 2000; 27: 160-76. SEER; 2006.
- Bex A. et al. BJU Int. 2012 Nov; 110 (9): 1289-300.
- Yana G. et al. Ther Adv Med Oncol. 2012 July; 4 (4): 183-194.
- McCann L. et al. ASCO GU 2010 abstract № 413.
- Leung H.W., Chan A.L. Clin Ther. 2011 Jun; 33 (6): 708-16.
- Motzer R. The Lancet Oncology, vol. 13, issue 11, page 1081, November 2012.
- Escudier B. et al. J Clin Oncol 2012; 30 suppl: abstr CRA4502.
- Surveillance Epidemiology and End Results. SEER Stat Fact Sheets. National Cancer Institute. Available at <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>
- Konethy B. R., Williams R.D. Smith's General Urology, 17th Edition, MC Graw Hill Medical, 2008: 330-331.
- Gupta K., Miller J.D., Li J.Z. et al. Cancer Treat Rev 2008; 34: 193-205.
- Rini B.I., Campbell S.C. and Escudier B. Lancet 2009; 373: 1119-1132.
- Баныра О.Б., Шуляк А.В. Экспериментальная и клиническая урология, 2011; 1: 59-68.
- Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology 2010.

Статья опубликована при содействии
ООО «ГлаксосмитКляйн Фармасьютикалс Украина»

VTRN/10/UA/27.11.2012/6815