## XIII 3 13Д онкологів та радіологів України 26-28 травня 2016 р.

## Основные принципы таргетной терапии почечноклеточного рака

В структуре опухолей почки преобладает почечноклеточный рак (ПКР), который включает в себя разные подтипы злокачественного поражения со специфическими патогистологическими и генетическими характеристиками. Проблема лечения распространенных стадий ПКР является очень актуальной, и именно при таких поражениях особое значение приобретает таргетная терапия. Об основных принципах таргетной терапии рака почки в рамках секции «Актуальные вопросы медикаментозного лечения злокачественных опухолей и терапии сопровождения» XIII Съезда онкологов и радиологов Украины рассказал онкоуролог клиники пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака (НИР), кандидат медицинских наук Александр Эдуардович Стаховский.

проводят клинические исследования таргетных препаратов, осуществляя поиск оптимального решения для лечения метастатического почечноклеточного рака (мПКР). Основные проблемы в лечении этого заболевания связаны с тем, что ПКР проявляет рефрактерность к лучевой терапии и классической химиотерапии, а также минимально реагирует на терапию цитокинами.

Таргетные препараты при ПКР могут применяться в 1-й, 2-й и 3-й линии терапии. В настоящее время в Украине для лечения ПКР зарегистрированы сунитиниб, бевацизумаб, пазопаниб, сорафениб, эверолимус и один из последних препаратов – акситиниб. Начиная с 2007 года сунитиниб одобрен в странах ЕС для применения в 1-й линии терапии распространенного рака почки и в данный момент наиболее активно используется в клинической практике при лечении пациентов с благоприятным прогнозом заболевания по критериям Мемориального онкологического центра Слоуна -Кеттеринга (МSКСС, США).

Согласно руководству Национальной онкологической сети США (NCCN, 2015), в 1-й линии терапии мПКР при благоприятном и промежуточном прогнозе больного по шкале MSKCC применяются сунитиниб, пазопаниб или бевацизумаб в комбинации с интерфероном. При рефрактерности к иммунотерапии в качестве 2-й линии используются акситиниб, сорафениб, эверолимус. В этом же руководстве, обновленном в 2016 г., был изменен перечень таргетных препаратов, которые могут быть назначены при рефрактерности к анти-VEGF агентам. В этом случае во 2-й линии терапии назначают акситиниб, ниволумаб, кабозантиниб или эверолимус. Чувствительность пациентов к анти-VEGF агентам в первой линии терапии сегодня рассматривается как значимый прогностический фактор.

А.Э. Стаховский представил резульрых сравнивалась эффективность таргетных препаратов при мПКР. При сопоставлении эффективности сунитиниба и пазопаниба в 1-й линии терапии медиана безрецидивной выживаемости составила, соответственно, 9,5 и 8,4 мес (исследование COMPARZ). Медиана общей выживаемости на фоне сунитиниба составила 29,3 мес против 28,4 мес на фоне терапии пазопанибом. В международном рандомизированном исследовании II фазы RECORD-3 сравнивалась эффективность последовательного применения у больных мПКР двух таргетных препаратов (эверолимус с переходом на сунитиниб, или наоборот) при прогрессировании заболевания. Полученные результаты свидетельствуют о преимуществе стартовой терапии

По его словам, многие лаборатории сунитинибом. В этой группе пациентов медиана общей выживаемости составила 32 мес против 22,4 мес в группе пациентов, получавших эверолимус с последующим переходом на сунитиниб (R.J. Motzer, 2014). В рамках исследования SWITCH (результаты которого были представлены в 2014 г.) 365 больных с распространенным ПКР, ранее не получавших системную терапию, после рандомизации получали сорафениб или сунитиниб, а после прогрессии заболевания им назначался другой препарат. В результате в группе, начинавшей терапию с сорафениба, общий показатель выживаемости без прогрессирования составил 12,5 мес против 14,3 мес в группе, в которой терапия начиналась с сунитиниба с последующим переходом на сорафениб. Показатели общей выживаемости в этих группах составили, соответственно, 31,5 и 30,2 мес.

По словам докладчика, перспективной точкой приложения таргетной терапии при мПКР является ее применение в неоадъювантном режиме. Исследования последних лет подтверждают, что возможность избежать нефрэктомии в пользу проведения резекции почки положительно влияет на продолжительность жизни больных. Применение таргетных препаратов в неоадъювантном режиме приводит к уменьшению размера опухоли, открывая возможность для проведения циторедуктивной резекции с максимальным сохранением активной паренхимы почки.

Существенное влияние сохранной функции почки на выживаемость больных подтверждают результаты ретроспективного анализа, проведенного специалистами клиники пластической и реконструктивной онкоурологии НИР с целью сравнения эффективности циторедуктивной резекции и нефрэктомии у больных раком почки. Были проанализированы результаты 116 пациентов с мПКР (средний возраст 55,9 года, таты зарубежных исследований, в кото- 86 (74%) мужчин, 30 (26%) женщин), проходивших лечение в период с 2008 по 2014 гг. (медиана продолжительности наблюдения составила 19,3 мес). Медиана выживаемости в группе пациентов, перенесших резекцию почки (n=44), достигла 34 мес, тогда как в группе пациентов, которым проводилась нефрэктомия (n=72), -19 мес. Двухлетняя выживаемость пациентов в этих группах составила, соответственно, 73 и 37%. Эти результаты убедительно свидетельствуют о том, что следует прилагать все возможные усилия для проведения органосохраняющего лечения. При наличии у пациента опухоли большого объема вначале применяется таргетная терапия, которая приводит к уменьшению новообразования, затем опухоль удаляется хирургическим путем.

Таким образом, неоадъювантная таргетная терапия позволяет сократить объем хирургического вмешательства и сохранить почку. В свою очередь сохранность обеих почек снижает риск развития почечной недостаточности, позволяет пациенту адекватно переносить дальнейшую химиотерапию и ожидать более эффективных результатов лечения. Назначение неоадьювантной таргетной терапии пациентам с неоперабельным мПКР также является перспективным подходом. В качестве препарата выбора следует рассматривать сунитиниб, который одобрен для применения в 1-й линии. Он является эффективным таргетным препаратом при ПКР, и во всем мире накоплен огромный опыт его применения.

Докладчик подчеркнул, что эра таргетной терапии трансформировала подходы к лечению мПКР, переведя их на качественно новый уровень. Дальнейшие разработки, направленные на преодоление механизмов резистентности к лечению, позволят улучшить клинические результаты, увеличить показатели выживаемости пациентов с мПКР. Необходимо исследование новых терапевтических агентов, способных повышать иммунный ответ на опухоль, изучение эффективности использования уже существующих препаратов в различных последовательностях, а также поиск максимально эффективных точек соприкосновения хирургических методов и таргетной терапии.

Результаты клинических исследований позволили опровергнуть убеждение о неэффективности системной терапии рака почки. Сегодня применение таргетных препаратов при мПКР рекомендовано в ведущих мировых руководствах и клинических протоколах. В то же время иммунотерапия больше не представлена в международных рекомендациях и давно не применяется в развитых странах мира как самостоятельный метод лечения ПКР.

## Подготовила Снежана Галустова

Напечатано при поддержке Представительства «Файзер Ейч.Си.Пи. Корпорейшн» в Украине WUKSUT0316033



**CYTEHT**