

Аналіз останніх міжнародних рекомендацій щодо системного лікування поширеного раку нирки

Нирковоклітинний рак (НКР) є найпоширенішою формою раку нирки і становить близько 80-85% усіх злоякісних уражень органа. У структурі онкологічної захворюваності дорослого населення на патологію припадає 2-3% усіх випадків злоякісних пухлин (B.I. Rini et al., 2009). Щороку у світі реєструють близько 209 тис. нових випадків захворювання та 102 тис. смертей від НКР. Стурбованість онкологів викликає той факт, що захворюваність на рак нирки у всьому світі зростає швидше порівняно з іншими злоякісними пухлинами. Так, за останні 20 років рівень захворюваності на НКР у Європі підвищився на 2% (B. Ljungberg et al., 2015). Більш втішними є тенденція до підвищення рівня 5-річної виживаності таких пацієнтів і зниження смертності від раку нирки у багатьох розвинених країнах світу. Проте у деяких країнах (Хорватія, Естонія, Греція, Ірландія, Словаччина) рівень смертності зберігає тенденцію до зростання.

У більшості пацієнтів з НКР перебіг патології відбувається без жодних симптомів, а класичну клінічну триаду, яка включає біль у попереку, гематурію та наявність патологічного утворення в животі при пальпації, виявляють лише у 6-10% пацієнтів (B. Ljungberg et al., 2015). Завдяки впровадженню сучасних методів візуалізаційної діагностики в Україні частота виявлення НКР на ранніх стадіях зросла, проте залишається значною кількість випадків захворювання, діагностованих на пізніх стадіях. Згідно з бюлетенем Національного канцер-реєстру № 20 «Рак в Україні, 2017-2018», загальна кількість хворих на рак нирки становить 4776 осіб, з них 56,6% мають I-II стадію хвороби, 16,5% – III, 21,9 – IV і у 3,6% пацієнтів стадію не визначено.

Вирішальним фактором, який впливає на прогноз у хворих на рак нирки, є наявність метастазів. 5-річна виживаність таких хворих дуже низька – становить <5% (S.E. Delacroix et al., 2012).

Для оцінки прогнозу у пацієнтів з метастатичним раком нирки найчастіше використовують прогностичні моделі Меморіального онкологічного центру ім. Слоуна-Кеттерінга (MSKCC) та Міжнародного консорціуму з метастатичного нирковоклітинного раку (IMDC). Несприятливими прогностичними факторами за MSKCC є соматичний статус (<70% за шкалою Карновського), підвищення рівня лактатдегідрогенази (>1,5 верхньої межі норми), анемія (рівень гемоглобіну нижчий за нижню межу норми), коригована концентрація кальцію сироватки крові >2,5 ммоль/л, або 10 мг/дл, час від встановлення діагнозу до початку застосування інгібіторів тирозинкінази <1 року (D. Heng, 2010).

За прогнозом хворих на НКР поділяють на 3 групи: група сприятливого прогнозу (фактори ризику відсутні, медіана виживаності близько 30 міс), група проміжного прогнозу (1-2 фактори ризику, медіана виживаності близько 14 міс) та група несприятливого прогнозу (3 фактори ризику і більше, медіана виживаності близько 6 міс).

Згідно з оновленою прогностичною моделлю IMDC (2015), яка використовується для оцінки прогнозу при проведенні таргетної терапії у раніше не лікованих пацієнтів, до прогностично несприятливих факторів належать: загальний стан за індексом Карновського <80%, час від встановлення діагнозу до початку застосування інгібіторів тирозинкінази <1 року, коригована концентрація кальцію сироватки крові >2,5 ммоль/л, або 10 мг/дл, рівень гемоглобіну нижчий на нижню межу норми, кількість тромбоцитів вища за верхню межу нормального діапазону, абсолютна кількість нейтрофілів перевищує верхню межу нормального діапазону (J.J. Ko et al., 2015).

Медіана тривалості життя та 2-річна виживаність залежно від наявних факторів ризику представлені у таблиці 1.

Таблиця 1. Прогноз у пацієнтів з метастатичним раком нирки (модель IMDC)		
Перша лінія терапії		
Прогноз	Медіана тривалості життя (міс)	2-річна виживаність (%)
Сприятливий (фактори ризику відсутні)	43,3	75
Проміжний (1-2 фактори ризику)	22,5	53
Несприятливий (>3 факторів ризику)	7,8	7

Принципи лікування раку нирки

Основним методом лікування хворих із локалізованим раком нирки є хірургічне видалення пухлини шляхом радикальної нефректомії

або органозбережної операції у певної групи пацієнтів. Ведення пацієнтів із поширеним раком нирки принципово відрізняється. У відібраних хворих (за наявності сприятливого прогнозу, малого об'єму метастатичних вогнищ, доброго загального стану) можливе виконання циторедуктивної нефректомії як первинної процедури. Рішення щодо можливості проведення метастазектомії чи застосування інших методів місцевого лікування приймається після розгляду мультидисциплінарною командою кожного конкретного випадку (B. Escudier et al., 2019).

Особливістю НКР є те, що пухлина резистентна до променевої та хіміотерапії. Опромінення метастазів проводять як паліативне втручання з метою зменшення больового синдрому.

Пріоритетним напрямом лікування пацієнтів з НКР, особливо світлоклітинного типу, є системна терапія. За відносно короткий час цей напрям зазнав істотних змін. Першими агентами, які застосовували для медикаментозного лікування метастатичного НКР, були інтерферони (ІФН) та інтерлейкін (ІЛ)-2. Сьогодні у клінічних рекомендаціях авторитетних міжнародних організацій (Національної онкологічної мережі США – NCCN, Європейського товариства медичної онкології – ESMO, Європейської асоціації урологів – EAU) основою системної терапії при поширеному НКР є таргетні препарати (табл. 2-4). Найбільшу цінність для клініцистів мають рекомендації NCCN, які відображають найновіші досягнення доказової медицини, про що свідчать часті оновлення настанов.

Таргетна терапія при НКР

Таргетна терапія (від англ. target – мішень) передбачає втручання у конкретні патофізіологічні механізми, які мають значення у канцерогенезі та пухлинному рості. При НКР виявлена підвищена експресія ендотеліального (VEGFR) та епідермального (EGFR) факторів росту, які стали мішенями для впливу низки таргетних препаратів. Проте, крім VEGFR та EGFR, при НКР виявляють підвищену експресію AXL (від апехелекто – неконтрольований) та MET (рецептор фактора росту гепатоцитів), що корелює з поганим прогнозом і формуванням резистентності до інгібіторів VEGFR (Т.К. Choueiri et al., 2015; E.B. Rankin et al., 2014). У цьому аспекті блокування шляхів AXL та MET разом із VEGFR володіє потенціалом забезпечення вищої ефективності таргетної терапії при поширеному НКР.

За винятком VEGFR, спектр мішеней дії антиангіогенних інгібіторів тирозинкінази відрізняється. Кабозантиніб, ленватиніб, пазопаніб, сорафеніб, сунітиніб, акситиніб зв'язують 3 ізоформи рецептора VEGFR з різною афінністю. Проте лише кабозантиніб проявляє інгібуючу активність проти AXL та MET, а також проти FLT3, TIE2 і RON.

Кабозантиніб – це інгібітор тирозинкінази, що пригнічує множинні рецепторні тирозинкінази, які беруть участь у процесах росту пухлин та ангіогенезу, патологічних змінах кісткової тканини, розвитку стійкості до лікарських засобів і метастатичного прогресування пухлини. За оцінюванням інгібуючої активності проти різних кіназ кабозантиніб був визначений інгібітором рецепторів MET та VEGF.

Отже, у клінічних рекомендаціях NCCN, EAU, ESMO кабозантиніб включено у 1-шу та 2-гу лінії терапії світлоклітинного НКР, переважно для лікування пацієнтів з проміжним і несприятливим прогнозом.

Підготувала Ілона Цюпа



Таблиця 2. Клінічні рекомендації NCCN (версія 2.2020) щодо системної терапії при рецидиві або IV стадії світлоклітинного раку нирки

Перша лінія терапії			
Прогноз за IMDC	Схеми, яким надається перевага	Схеми, які мають другорядне значення	Схеми, застосування яких можливе за певних умов
Сприятливий	- Акситиніб + пембrolізумаб - Пазопаніб - Сунітиніб	- Іпілімумаб + ніволумаб Кабозантиніб - Акситиніб + авелумаб	- Активне спостереження^a - Акситиніб - Високі дози ІЛ-2^b
Проміжний/несприятливий	- Іпілімумаб + ніволумаб - Акситиніб + пембrolізумаб Кабозантиніб	- Пазопаніб - Сунітиніб - Акситиніб + авелумаб	- Акситиніб - Високі дози ІЛ-2^b - Темсиролімусс
Подальша терапія			
Схеми, яким надається перевага	Схеми, які мають другорядне значення	Схеми, застосування яких можливе за певних умов	
Кабозантиніб - Ніволумаб - Іпілімумаб + ніволумаб	- Акситиніб - Ленватиніб + еверолімус - Акситиніб + пембrolізумаб - Еверолімус - Пазопаніб - Сунітиніб - Акситиніб + авелумаб	- Бевацизумаб або біосиміляр^d - Сорафеніб - Високі дози ІЛ-2 для відібраної групи пацієнтів - Темсиролімус	
^aСірим кольором зазначені схеми, які включають не зареєстровані в Україні препарати. ^bB.I. Rini et al., 2016. ^cПацієнти з відмінним функціональним статусом та нормальною функцією органів. ^dМодель поганого прогнозу, використана у глобальному дослідженні ARCC для визначення пацієнтів, яким показана терапія темсиролімусом, включала як мінімум 3 з 6 факторів-предикторів: <1 року з моменту встановлення діагнозу до початку системної терапії, індекс Карновського 60-70, гемоглобін нижчий від нижньої межі норми, скоригований рівень сироваткового кальцію >10 мг/дл, рівень лактатдегідрогенази >1,5 верхньої межі норми і метастази в органах (G. Hudes et al., 2007). ^eМожливий біосиміляр – бевацизумаб-awb.			

Таблиця 3. Клінічні рекомендації ESMO (2019) щодо лікування поширеного світлоклітинного раку нирки

Перша лінія терапії		
Прогноз за IMDC	Стандартна терапія	Опції
Сприятливий	• Сунітиніб • Пазопаніб • Бевацизумаб + ІФН • Тивозаніб	• Високі дози ІЛ-2 • Бевацизумаб + низькі дози ІФН
Проміжний	• Ніволумаб + іпілімумаб	• Кабозантиніб • Сунітиніб • Пазопаніб • Тивозаніб • Бевацизумаб + ІФН
Несприятливий	• Ніволумаб + іпілімумаб	• Кабозантиніб • Сунітиніб • Пазопаніб • Темсиролімус
Друга лінія терапії		
Попередня терапія	Стандартна терапія	Опції
• Терапія інгібіторами тирозинкінази	• Ніволумаб • Кабозантиніб • Тивозаніб	• Акситиніб • Еверолімус • Ленватиніб + еверолімус
• Ніволумаб + іпілімумаб		• Будь-який інгібітор тирозинкінази • Ленватиніб + еверолімус
Третя лінія терапії		
Попередня терапія	Стандартна терапія	Опції
• Перша лінія – інгібітор тирозинкінази • Друга лінія – ніволумаб	• Кабозантиніб	• Акситиніб • Еверолімус
• Перша лінія – інгібітор тирозинкінази • Друга лінія – кабозантиніб	• Ніволумаб	• Еверолімус • Акситиніб
• Перша лінія – інгібітор тирозинкінази • Друга лінія – інгібітор тирозинкінази	• Ніволумаб • Кабозантиніб	• Еверолімус
• Перша лінія – ніволумаб + іпілімумаб • Друга лінія – інгібітор тирозинкінази		• Інший інгібітор тирозинкінази • Еверолімус
^a Сірим кольором зазначені схеми, які включають не зареєстровані в Україні препарати.		

Таблиця 4. Клінічні рекомендації EAU (2019) щодо лікування поширеного світлоклітинного раку нирки

Перша лінія терапії		
Прогноз за IMDC	Стандарт терапії	Альтернативні схеми у разі неможливості застосування чи непереносимості інгібіторів контрольних точок
Сприятливий	• Пембrolізумаб/акситиніб	• Сунітиніб ^a • Пазопаніб ^a
Проміжний/несприятливий	• Пембrolізумаб/акситиніб • Ніволумаб/іпілімумаб	• Кабозантиніб • Сунітиніб ^a • Пазопаніб ^a
Подальша терапія		
Попередня терапія	Стандартна терапія	Альтернативна терапія
Імунотерапія	• Будь-яка VEGF-таргетна терапія, яка не застосовувалася у комбінації з імунотерапією раніше	
Терапія інгібіторами тирозинкінази	• Ніволумаб • Кабозантиніб	• Акситиніб ^a
^a Сірим кольором зазначені схеми, які включають не зареєстровані в Україні препарати. ^b Відсутня доведена перевага стосовно впливу на загальну виживаність.		

УВЕЛИЧИВАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПОЧКИ

В ПЕРВОЙ И ПОСЛЕДУЮЩИХ ЛИНИЯХ ТЕРАПИИ

 **КАБОМЕТИКС** ▼
(кабозантиниб) таблетки,
покрытые пленочной оболочкой

Показание

Почечноклеточная карцинома

КАБОМЕТИКС показан для лечения распространенной почечноклеточной карциномы:

- ▶ у взрослых пациентов, ранее не получавших лечения, которые имеют средний или высокий риск;
- ▶ у взрослых пациентов после предварительного лечения средствами, которые влияют на фактор роста эндотелия сосудов.

Информация о лекарственном средстве для использования медицинскими и фармацевтическими работниками в профессиональной деятельности. Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг. Регистрационное свидетельство UA/16766/01/01, UA/16766/01/02, UA/16766/01/03. Сокращенная инструкция по медицинскому применению лекарственного средства КАБОМЕТИКС (CAVOMETYX®). Состав: действующее вещество: кабозантиниб (S)-малат, 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит кабозантиниба (S)-малата (что эквивалентно кабозантинибу) 20 мг, 40 мг, 60 мг. Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакологические свойства. Фармакодинамика. Механизм действия. Кабозантиниб – низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы, ингибирующий множественные рецепторные тирозинкиназы (RTKs), которые принимают участие в процессах роста опухолей и ангиогенеза, патологическом изменении костной ткани, устойчивости к лекарственным средствам и метастатического прогрессирования опухоли. Клинические характеристики. Показания. Распространенная почечноклеточная карцинома (ПКК): у взрослых пациентов, ранее не получавших лечения, которые имеют средний или высокий риск (см. раздел «Фармакодинамические свойства»); у взрослых пациентов после предварительного лечения средствами, которые влияют на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – в качестве монотерапии у взрослых пациентов, ранее получавших лечение сорафенибом. Способ применения и дозы. Лечение препаратом КАБОМЕТИКС должен назначать и проводить врач, имеющий опыт назначения противоопухолевых лекарственных средств. КАБОМЕТИКС предназначен для перорального применения. Таблетки глотают целиком, не измельчая. Пациентам не следует употреблять пищу за 2 часа до и по крайней мере до 1 часа после приема препарата КАБОМЕТИКС. Дозы. Рекомендуемая доза КАБОМЕТИКСА для лечения ПКК и ГЦК составляет 60 мг один раз в сутки. Побочные реакции. Краткое описание профиля безопасности. Наиболее распространенными серьезными побочными реакциями у пациентов с ПКК (частота $\geq 1\%$) является диарея, артериальная гипертензия, обезвоживание, гипонатриемия, тошнота, снижение аппетита, эмболия, утомляемость, гипомagnesемия, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии. Информация о побочных явлениях – см. Инструкцию. Срок годности. 3 года. Условия хранения. Лекарственное средство не требует особых условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте. Категория отпуска. По рецепту. Производитель. Патеон Франция / Patheon France.

Для получения дополнительной информации, пожалуйста, обратитесь к полной версии инструкции по применению лекарственного средства. Полный текст Инструкции для медицинского применения лекарственного средства Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг находится на сайте: <http://www.driz.com.ua>.

1. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2016;17(7):917-27. 2. Инструкция для медицинского применения препарата Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг. Полный текст инструкции для медицинского применения лекарственного средства Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг находится на сайте: <http://www.driz.com.ua>. 3. Choueiri TK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CAVOSUN Trial. Journal of Clinical Oncology. 2017; 35 (6): 591-597. 4. NCCN Guidelines. Kidney cancer. Version 1.2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf. 5. Albiges L, et al. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibition Is the New Backbone in 1L Treatment of mRCC. European Urology. 2019; 76: 151-156. 6. Escudier B, et al. Annals of Oncology. 2019. mdz056, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz056>.

Представительство «Ипсен Фарма», Украина, 04119, г. Киев, ул. Дегтяревская, 27Т. Тел.: +38 (044) 502-65-29; www.ipsen.ua.

 **IPSEN**
Innovation for patient care