



Новые возможности лечения пациентов с распространенной почечноклеточной карциномой

28 сентября 2018 г. под эгидой Общества онкоурологов Украины и при поддержке фармацевтической компании «Ипсен» состоялась научно-практическая конференция «Современные подходы в лечении рака почки». На этом мероприятии ведущие отечественные специалисты и уважаемые иностранные гости представили актуальную информацию, касающуюся ведения пациентов с почечноклеточным раком: от ранней диагностики патологии до хирургического и медикаментозного лечения.



Участников научного собрания приветствовал **председатель Общества онкоурологов Украины, руководитель научно-исследовательского отделения пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака, доктор медицинских наук, профессор Эдуард Александрович Стаховский**. Во вступительном слове профессор Э.А. Стаховский

подчеркнул, что благодаря активной работе сотрудников Национального института рака созданы прогрессивные алгоритмы ведения пациентов с почечноклеточным раком, которые основаны на международных рекомендациях и демонстрируют свою высокую эффективность. В частности, разработана новая схема нефрэктомии, использование которой расширяет возможности резекции почки, усовершенствована техника резекции почки без центральной ишемии. Современный подход к лечению пациентов со злокачественным новообразованием почки позволяет увеличить количество органосохраняющих операций и таким образом снизить уровень инвалидизации в стране. Важной составляющей лечения при распространенном раке почки является таргетная терапия. Создание новых препаратов позволяет положительно повлиять на уровень выживаемости таких пациентов.



Оптимальное высокоэффективное лечение невозможно без проведения современных исследований. Лабораторные и инструментальные методы, применяемые в онкологии, с каждым днем совершенствуются. Поэтому отечественным онкологам необходимо владеть актуальными диагностическими алгоритмами, которые применяются в развитых странах.

Доклад о современных подходах к диагностике рака почки представил **научный сотрудник отделения пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака, кандидат медицинских наук Александр Эдуардович Стаховский**.

— Рак почки составляет 2-3% в общей структуре злокачественных новообразований. Абсолютное количество новых случаев рака почки в нашей стране существенно меньше, чем в США и странах Европы. Так, в Украине 4667 таких пациентов, в США — 62,7 тыс., в странах Европы — 88,4 тыс. Наряду с этим в нашей стране регистрируют более высокие показатели заболеваемости и смертности от рака почки, чем в европейских странах. В Украине заболеваемость и смертность от рака почки составляют 12,2 и 5,2 на 100 тыс. населения соответственно (в Европе заболеваемость — 5,8 на 100 тыс., смертность — 1,4 на 100 тыс.). Согласно бюллетеню Национального канцер-регистра «Рак в Украине» за 2008-2017 гг., ежегодно в нашей стране регистрируется более 4000 новых случаев рака почки, а количество смертей от этой опухоли — до 2000.

Что касается стадии впервые выявленного рака почки, то благодаря возможностям современной ультразвуковой (УЗ) диагностики во всем мире, в том числе и в Украине, наблюдается тенденция к более ранней идентификации болезни (на I и II стадиях), что увеличивает шансы пациентов на более благоприятные исходы лечения. По данным Национального канцер-регистра, в Украине 67,7% пациентов обеспечены специфическим лечением.

Классическая клиническая картина рака почки представлена триадой симптомов: боль, гематурия, пальпируемая опухоль. Но с таким вариантом течения болезни онкологи сталкиваются все реже (6-10%), что связано

с ростом частоты выявления опухоли почки на ранних, бессимптомных стадиях. Более частыми клиническими признаками рака почки являются артериальная гипертензия (15%), паранеопластический синдром (30%) и другие вторичные симптомы метастатической болезни. Более чем в 50% случаев рак почки диагностируют случайно.

Если сравнить количество используемых лабораторных анализов в старых и новых схемах диагностики рака почки, то сегодня спектр применяемых методов существенно расширился и включает определение уровня сывороточного креатинина, скорости клубочковой фильтрации, количества форменных элементов крови, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, скорректированного сывороточного кальция, печеночные пробы, коагулограмму, анализ мочи.

В отношении рака почки большую диагностическую ценность имеют инструментальные методы. Особое внимание следует уделить УЗ-исследованию как доступному источнику первичной информации.

Однако недостатком УЗ-диагностики являются сильная зависимость результатов исследования от квалификации врача, а также недостаточная визуализация почек у больных с избыточной массой тела и большим скоплением газов в кишечнике. Поэтому основным методом диагностики рака почки является спиральная компьютерная томография (СКТ). Она позволяет не только визуализировать новообразование, но и корректно определить стадию патологического процесса. К недостаткам методики относится лучевая нагрузка на пациента. Однако диагностическая ценность информации, которую врач получает в ходе исследования, реально превалирует над вредностью СКТ. Магнитно-резонансная томография (МРТ) применяется для дифференциальной диагностики небольших опухолей. Показаниями к проведению ангиографии у пациентов с раком почки являются планируемая резекция почки или эмболизация почечных артерий, опухоль больших размеров. Для оценки функционального состояния почек в нашем отделении активно используется радионуклидная диагностика (особенно перед оперативным лечением). Этот метод позволяет предположить, насколько эффективной будет органосохраняющая операция при раке почки.

С целью верификации гистологического диагноза перед началом терапии, а также для активного наблюдения за пациентами с опухолями небольшого размера следует выполнить биопсию новообразования. Однако нужно учитывать возможность получения недостоверного результата биопсии, которая по данным некоторых авторов достигает 28%.

Сегодня существует большое количество алгоритмов диагностики рака почки, и все они могут применяться в клинической практике. Мы предлагаем упрощенную версию диагностики, которая начинается с УЗ-исследования. При верификации патологического новообразования следует выполнить СКТ или МРТ. Опухоль размером более 4 см является показанием к хирургическому вмешательству. Если новообразование меньше 4 см — следует провести биопсию для определения гистологического диагноза и дальнейшей тактики ведения пациента.

Одним из недавних диагностических приемов, который применяется у пациентов с новообразованиями почек, является нефрометрия. Она позволяет хирургам из разных стран систематизировать выполняемые операции по поводу рака почки. Нефрометрия имеет несколько систем, которые включают разные параметры (R.E.N.A.L., P.A.D.U.A., C-Index, D.A.P.). Но каждая из них имеет свои недостатки. Нами создана новая система оценки опухолевого поражения почек National Cancer Institute of Ukraine (NCIU) nephrometry, основанная на учете объема остаточной функционирующей паренхимы и локализации



опухоли. NCIU nephrometry позволяет оптимизировать и детализировать показания к резекции почки.



Доклад «Новые возможности терапии метастатического рака почки» представил **заведующий кафедрой онкологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования», доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев**.

— Современная классификация рака почки основывается на мор-

фологическом и генетическом профиле злокачественной опухоли и включает такие виды рака: светлоклеточный (Clear Cell: VHL), папиллярный типа 1 (Papillary Type 1: Met), папиллярный типа 2 (Papillary Type 2: FH), хромофобный (Chromophobe: FLCN), онкоцитомы (Oncocytoma: FLCN), ангиомиолипома (Angiomyolipoma: TSC1, TSC2), онкоцитарный (Oncocytic: SDHB, SDHD), светлоклеточный/хромофобный (Clear/Chromophobe: PTEN). Для каждого из типов рака почки характерны определенные генетические аномалии.

Чаще всего в основе рака почки лежит мутация гена von Hippel — Lindau (VHL), которая запускает процесс гипоксии и ангиогенеза. В нормальных клетках почки при гипоксии образуются факторы, индуцируемые гипоксией (Hypoxia-inducible factors, HIF), которые при условии нормальной экспрессии белка VHL разрушаются в протеосомах путем убиквитинирования. В случае мутации и инактивации гена VHL деградация HIF не происходит, что приводит к гипоксии и стимуляции ангиогенеза. Опухолевый неоангиогенез — это фундаментальная характеристика раковой клетки при раке почки, являющаяся мишенью для антиангиогенной терапии. Мутация гена *MTOR*, отвечающая за метаболизм в опухолевой клетке, также относится к главным механизмам канцерогенеза рака почки. Эта аномалия является мишенью для противоопухолевого действия рапамицина, эффективность которого испытал на себе ее открыватель Suren N. Sehgal, болеющий раком ободочной кишки с метастазами в печени. В ходе эксперимента наблюдалась полная регрессия метастазов в печени.

Рак почки — это химиорезистентное заболевание. Было обнаружено, что во всех тканях светлоклеточного рака почки присутствует интенсивная экспрессия белков ABC-транспортёров, которые связываются с лекарственным химиопрепаратом и выводят его с раковой клетки.

Лечение рака почки условно можно разделить на две эры: интерфероновую (до 2005 г.) и постинтерфероновую (с 2006 г.). До недавнего времени иммунотерапия рассматривалась как опция лечения метастатического рака почки, но только у 13% пациентов достигался частичный ответ в течение 1-го года. Сегодня иммунотерапия интерферонами может считаться вариантом лечения больных с низким или промежуточным риском прогрессирования заболевания, такая тактика оправдана только в странах с низким экономическим уровнем развития. Настоящим революционным открытием в лечении пациентов с раком почки стало создание моноклональных антител и ингибиторов тирозинкиназы (ИТК). Моноклональные антитела блокируют внеклеточные домены рецепторов, а ИТК — внутриклеточные домены мембранных рецепторов, а также многочисленные сигнальные пути.

Продолжение на стр. 22.



Новые возможности лечения пациентов с распространенной почечноклеточной карциномой

Продолжение. Начало на стр. 3.



В 2010 г. Национальная всеобщая онкологическая сеть (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) предложила первый алгоритм лечения метастатического рака почки (преимущественно светлоклеточной и несветлоклеточной карциномы) и представила препараты для первой и второй линии терапии. Больные метастатическим раком почки — это гетерогенная группа пациентов с разными темпами прогрессирования опухоли. Именно этот признак является ключевым в выборе тактики лечения. Этот подход называется секвенсинг-терапией. Существует 3 рекомендуемых варианта такого лечения: 1-й — ИТК — ингибитор мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) — другой ИТК; 2-й — ИТК — ингибитор mTOR — тот же ИТК; 3-й — ИТК (сунитиниб — сорафениб — акситиниб). Ответ на введение ИТК достигается у 40% больных, ингибиторов mTOR — у 10%. При наличии больших симптомных висцеральных метастазов, требующих клинической регрессии, предпочтительным является применение ИТК.

В случае использования ИТК (сунитиниба, пазопаниба) существует риск развития артериальной гипертензии. Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, связанные с приемом ИТК, на практике встречаются чаще, чем в клинических исследованиях. Больным с фракцией выброса левого желудочка менее 50% или ее снижением более чем на 20% в процессе лечения введение ИТК следует отменить или скорректировать их дозу. Возникновение утомляемости у пациента может быть осложнением терапии ИТК, а также следствием основного заболевания, сопутствующей анемии, депрессии, почечной недостаточности, гипотиреоза. В связи с этим каждые 2 мес — как до лечения ИТК, так и в процессе терапии — всем пациентам следует контролировать функцию щитовидной железы. Возможно появление ладонно-подошвенного синдрома, тромбоцитопении, гиперферментемии.

К осложнениям терапии ингибиторами mTOR относятся неспецифические побочные эффекты (неинфекционный пневмонит, кашель, одышка), нарушение метаболизма (гиперхолестеринемия всех степеней у 77%, гипертриглицеридемия у 73%, гипергликемия — у 57% пациентов). Всем больным до и в процессе лечения ингибиторами mTOR необходим контроль гликемического и липидного профиля. Осложнениями антиангиогенной терапии являются артериальная гипертензия, венозные и артериальные тромбозы, медленное заживление ран, протеинурия, кровотечения, перфорация желудочно-кишечного тракта. Современные врачи работают в эру персонализированной медицины. В этом аспекте большое значение имеют клинические, морфологические и молекулярные предиктивные онкомаркеры. При светлоклеточном гистологическом подтипе рака почки, на который приходится 3/4 всех случаев рака этого органа, терапия ИТК эффективна. При папиллярном, хромофобном подтипе тактика не определена; в случае саркоматоидной дифференциации при любом гистологическом подтипе конкретного алгоритма ведения пациентов нет, но имеются данные, что применение ИТК более эффективно по сравнению с химиотерапией.

Еще 5 лет назад использование ингибиторов рецепторных тирозинкиназ (кабозантиниб) было перспективным направлением терапии рака почки. Сегодня данный препарат доступен и в Украине, что является шагом вперед для отечественной онкологии. Кабозантиниб (Кабометикс) ингибирует ключевые молекулы главных сигнальных путей: C-Met, VEGFR2, AXL, RET. Кабозантиниб назначают при медулярном раке щитовидной железы и карциноме почки в качестве второй линии терапии.

Метаанализ продемонстрировал более высокую эффективность кабозантиниба по сравнению с эверолимусом, ниволумабом, акситинибом, сорафенибом,

используемыми для лечения больных раком почки. Кабозантиниб превосходил все препараты сравнения по времени до прогрессирования заболевания и общей выживаемости в течение анализируемых 3 лет, за исключением модели Gompertz, в которой ниволумаб оказался более эффективным через 24 мес. Отмечено выраженное преимущество кабозантиниба перед эверолимусом. Результаты анализа параметрических кривых при сравнении с другими ИТК также подтвердили преимущества кабозантиниба (B. Amzal, Shuai Fu et al., 2017). Сегодня данный препарат является второй линией терапии при метастатическом раке почки согласно рекомендациям NCCN и Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU).

Несмотря на новые достижения в лечении метастатического рака почки, нерешенными остаются вопросы относительно оптимальной очередности назначения таргетных препаратов (задача практически решена благодаря рекомендациям NCCN и EAU), роли таргетных препаратов в адъювантной терапии, молекулярных предиктивных маркеров, а также разработки новых препаратов.

Таким образом, кабозантиниб (Кабометикс) характеризуется доказанными преимуществами в качестве второй линии терапии при метастатическом светлоклеточном раке почки.



В комплексном ведении пациентов с раком почки особую нишу занимает хирургическое лечение, о котором более подробно рассказал **старший научный сотрудник отделения пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака, кандидат медицинских наук Олег Анатолиевич Войленко**.

— Тактика ведения пациентов с раком почки и техника оперативного лечения зависят от стадии патологического процесса. Рак этого органа намного агрессивнее в сравнении с другими онкоурологическими заболеваниями. Даже небольшие опухоли (до 3 см в диаметре) метастазируют у 1,8% больных, а новообразования более 7 см в диаметре — у 17%.

До 2007 г. радикальная нефрэктомия была единственным методом хирургического лечения при раке почки. Приятно отметить, что сегодня спектр хирургического лечения пациентов с данной патологией существенно расширился. Согласно последним рекомендациям NCCN, пациентам с локализованным почечноклеточным раком стадии I (T1a, T1b) проводят частичную или радикальную нефрэктомию (когда частичную нефрэктомию выполнить невозможно). При II и III стадиях выполняется радикальная нефрэктомия по имеющимся клиническим показаниям.

Одним из новых методов лечения рака почки является абляция. В клиническом исследовании сравнивали эффективность лапароскопической и черескожной криоабляции у пациентов пожилого возраста с опухолями небольшого размера (до 3 см), локализация которых не вызвала технических сложностей. Достоверная разница в эффективности этих двух техник не выявлена (E.H. Kim, S. Youssef et al., 2014).

В систематическом обзоре данных литературы были проанализированы 82 научные работы. В нем сравнивали эффективность разных методик и техник абляции, а также других способов малоинвазивного хирургического лечения при раке почки. Выявлено, что абляция обеспечивает худшие показатели в сравнении с частичной нефрэктомией по уровням выживаемости и рецидивирования опухоли (H. Zargar et al., 2016).

Ряд клинических исследований посвящен изучению результатов нефрэктомии. Выявлено, что у пациентов с нормальным уровнем креатинина радикальная нефрэктомия при небольших опухолях приводит к развитию хронической почечной недостаточности, поэтому проведение данной операции в таких случаях не может быть признано стандартом лечения (W.C. Huang et al., 2006). Согласно рекомендациям EAU, лапароскопическая радикальная нефрэктомия показана больным раком почки T2, если проведение частичной нефрэктомии невозможно. Не следует выполнять мини-инвазивную радикальную нефрэктомию пациентам с раком почки T1, если есть возможность проведения резекции почки путем открытого доступа.

Что касается рутинных адреналэктомии и лимфодиссекции, то при клинически интактных лимфатических узлах и отсутствии контактной инвазии в надпочечные железы проведение этой манипуляции нецелесообразно.

Удаление опухоли можно назвать радикальным только в том случае, если все опухолевые очаги устранены. Данный постулат касается как пациентов с первичной опухолью, так и больных с единичным метастазом или олигометастатическим заболеванием. Для большинства пациентов с метастатической болезнью радикальная нефрэктомия является паллиативной, а системная терапия — необходимой. При наличии метастазов почечноклеточного рака паллиативная нефрэктомия выполняется у больных с симптомами, которым не будет проводиться дальнейшее лечение, циторедуктивная нефрэктомия до системной терапии, консолидированная нефрэктомия после системного лечения, метастазэктомия. Важно выделить циторедуктивную нефрэктомию как эффективный метод увеличения продолжительности и повышения качества жизни больных с хорошим и средним прогнозом. Лучшие результаты у пациентов с метастатическим почечноклеточным раком наблюдаются при комбинированном лечении. Эра таргетной терапии перевела борьбу с этой патологией на новый уровень, существенно повысив уровень выживаемости.



Результаты ключевого исследования эффективности препарата Кабометикс METEOR (III фаза) представил **доктор медицины Национального научно-исследовательского института рака (GENOVA) Giuseppe Formagini (Сан-Мартино, Италия)**.

— Мы получили результаты открытого рандомизированного клинического исследования, которые внесли коррективы в лечение больных распространенным раком почки. В клиническом исследовании III фазы сравнивали эффективность применения кабозантиниба и эверолимуса. Исследование включало 658 пациентов. Критериями включения больных были: возраст ≥18 лет, наличие распространенного или метастатического рака почки со светлоклеточным компонентом; заболевание, классифицированное по RECIST 1.1; предшествующее получение ≥1 курса ИТК VEGFR; радиологически подтвержденное прогрессирование на фоне лечения или по истечении ≤6 мес после приема последней дозы ИТК VEGFR и ≤6 мес до рандомизации; допускалось наличие метастазов в головном мозге, если они адекватно пролечены и стабильны; показатель Карновски ≥70%; отсутствие нарушений функций органов и костного мозга. Предварительная стратификация происходила по двум критериям: количество предшествующих курсов лечения ИТК VEGFR (1 или ≥2), группа риска — благоприятная, средняя или низкая по определению Центра рака Memorial Sloan Kettering (MSKCC). Пациенты были рандомизированы (1:1) на две группы: 1-я группа (n=330) получала кабозантиниб в дозе 60 мг 1 раз в сутки, 2-я (n=328) — эверолимус в дозе 10 мг. Лечение проводили до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности, а также после прогрессирования патологии по усмотрению исследователя. В обеих группах было решено снижение дозы применяемого препарата. Комитетом по независимой оценке (Independent Review Committee, IRC) планировалось провести первичный анализ выживаемости без прогрессирования (ВБП) среди первых 375 пациентов, рандомизированных на лечение, а также предварительный анализ ВБП всех случайно выбранных пациентов. Вторичный и конечный анализ включал всех 658 пациентов. IRC регистрировал показатели общей выживаемости (ОВ) и частоту объективного ответа.

Средний возраст участников исследования составил 63 года (возрастной диапазон 32 года — 86 лет) в 1-й группе и 62 года (возрастной диапазон 31 год — 84 года) — во 2-й. Большинство участников испытания составляли мужчины (77% в 1-й и 73% во 2-й группе соответственно). При первичном анализе данных 375 пациентов выявлено, что кабозантиниб вдвое увеличил медиану ВБП (7,4 мес, 42%) в сравнении с эверолимусом (3,8 мес). На этапе анализа данных общей популяции (n=658) было установлено, что кабозантиниб обеспечил значительное увеличение ВБП — на 49%.

Кроме улучшения ВБП в группе кабозантиниба увеличилась также медиана ОВ на 5 мес. При анализе выживаемости во временном аспекте выявлено, что через 1 и 2 года применения кабозантиниба она составила 73 и 48% соответственно (на фоне лечения эверолимусом эти показатели составили 63 и 31%).

Терапия кабозантинибом позволяет достичь контроля заболевания у большего количества пациентов в сравнении с эверолимусом. Уровень контроля заболевания включает два показателя: частичный ответ и стабилизацию заболевания. Так, на фоне применения кабозантиниба

у 9 из 10 пациентов достигнут частичный ответ или стабилизация заболевания. Медиана времени до получения первого ответа на терапию кабозантинибом составляет менее 2 мес.

Важным аспектом улучшения оценки состояния пациента с распространенным раком почки является разработка новых предиктивных биомаркеров, которые позволили бы более тщательно отбирать претендентов для нефрэктомии, таргетной терапии. Но сегодня нет четких биомаркеров, и задача онкологов существенно осложняется. Уже в следующем году планируется пересмотр гистологической классификации рака почки, поэтому мы пока классифицируем пациентов на группы в зависимости от наличия факторов риска по MSKCC. Положительное влияние кабозантиниба на выживаемость наблюдается у пациентов всех групп риска, оно не зависит от предыдущих методов лечения и степени опухолевой нагрузки.

Что касается распространенных побочных явлений, обусловленных приемом кабозантиниба, то они были типичны для пациентов с почечноклеточной карциномой, а также наблюдались при лечении ИТК VEGF. У больных с выраженными побочными эффектами (наиболее часто возникали диарея, ладонно-подошвенный синдром, артериальная гипертензия, утомляемость) дозу кабозантиниба снижали. Таргетную терапию полностью отменяли у пациентов с выраженной утомляемостью (1%) и снижением аппетита (2%). Побочные явления третьей степени тяжести или более серьезные с одинаковой частотой фиксировали в обеих группах.

Таким образом, лечение кабозантинибом в сравнении с таковым эверолимусом существенно повышает ОВ, задерживает прогрессирование заболевания и характеризуется лучшим ответом у взрослых пациентов с распространенным почечноклеточным раком после предшествующего лечения ИТК VEGFR (Т.К. Choueiri et al., 2016).



Интересный доклад, посвященный обзору современных международных протоколов лечения при раке почки, представил **руководитель отделения урологии клиники Rudolfinerhaus (Вена, Австрия), член правления научного комитета EAU, профессор урологии Университета Вены и Нью-Йоркского университета, доктор Bob Djavan (Австрия).**

— Ученые всего мира приложили много усилий, чтобы выяснить, какие патофизиологические механизмы участвуют в развитии хронической болезни почек (ХБП) после оперативного лечения почечноклеточного рака. Помимо хирургических аспектов, в формировании этой патологии большое значение имеют индивидуальные характеристики пациента и наличие у него коморбидной патологии. Уровень ОВ после выполнения частичной или радикальной нефрэктомии зависит не только от свойств самой опухоли, но и от скорости клубочковой фильтрации и уровня протеинурии. Это продемонстрировано в большом клиническом исследовании с участием 900 пациентов с раком почки. У 30% больных скоростью клубочковой фильтрации составляла менее 60 мл/мин, у 20% присутствовала протеинурия, 19% имели высокий и очень высокий риск развития ХБП (по классификации Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO). Результаты клинического испытания показали, что ОВ после нефрэктомии в одинаковой мере зависит как от характеристик самой опухоли, так и от скорости клубочковой фильтрации и наличия протеинурии (Tougojman et al., 2016).

Во всяком случае, каждый онколог в хирургическом лечении рака почки должен отдавать предпочтение частичной нефрэктомии (если есть возможность для ее выполнения) перед радикальным удалением органа. Сегодня мы столкнулись с очень опасным трендом среди хирургов — лапароскопической хирургией. Много онкологов при раке почки проводят лапароскопическую радикальную нефрэктомию тем пациентам, которым можно было выполнить частичную нефрэктомию путем открытого хирургического доступа. Эта проблема касается не только Украины, но и других европейских стран, где в последнее время количество выполняемых лапароскопических операций по тотальному удалению почки увеличивается, а частичной нефрэктомии через открытый доступ — уменьшается. Многие считают, что будущее хирургии — это широкое внедрение робототехники. Безусловно, операции с использованием современных технологий характеризуются рядом преимуществ. Но открытая операция всегда будет актуальной в отношении хирургического лечения рака почки, поскольку она позволяет адекватно оценить резектабельность органа, выбрать технику разреза, дает возможность выполнять вмешательство ретроперитонеально, обеспечить проходимость крупных кровеносных сосудов.

Наличие метастатического рака почки является показанием к проведению таргетной терапии, которая реально повышает ОВ. Для почечноклеточного рака характерно несколько генетических биомаркеров, которые имеют большое значение при выборе лучшего кандидата для медикаментозной терапии. Самыми распространенными генетическими мутациями при раке почки являются мутации *VHL* (75%), *PBRM1* (46%), *SETD2* (30%), *BAP1* (19%), *KDM5C* (15%), *PTEN* (12%). Именно эти мутации определяют особенности канцерогенеза у конкретного пациента и его ответ на назначенную таргетную терапию. Конечно, если бы сегодня существовала реальная возможность получения генетического профиля каждого пациента с метастатическим раком почки, это значительно упростило бы задачу для онколога. Например, назначение сунитиниба в качестве первой линии таргетной терапии при мутации *KDM5C* ассоциировано с увеличением медианы ВБП, а при мутации *PBRM1* в качестве первой линии терапии более эффективным является эверолимус (Hsieh et al., 2016). Но такие методы диагностики требуют больших финансовых затрат, и мало кто из пациентов может себе это позволить.

Появление кабозантиниба дало возможность заполнить все эти пробелы таргетной терапии пациентов с распространенным почечноклеточным раком. Согласно рекомендациям EAU и Европейского общества медицинских онкологов (European Society for Medical Oncology, ESMO), при метастатическом раке почки применяются только 4 группы препаратов: ИТК VEGFR, ингибиторы mTOR, анти-PD-1/PD-L1 и цитокины. Они составляют очень простую схему лечения, которая представлена 3 линиями таргетной терапии. Если проанализировать рекомендации ESMO, кабозантиниб занимает четкую позицию во второй и третьей линиях таргетной терапии у больных всех групп риска. Но в предложенной схеме EAU кабозантиниб «передвинут» в первую линию таргетной терапии у пациентов с высоким риском, а в качестве препарата второй линии он рекомендован только пациентам с низким риском. Поэтому у кабозантиниба есть реальные шансы стать препаратом первой линии таргетной терапии при распространенном раке почки уже в ближайшее время.

Медиана ВБП на фоне применения препаратов первой линии таргетной терапии не превышает 11 мес, а при использовании представителей второй линии (сорафениб, эверолимус, акситиниб, ниволумаб) она находится между 4 и 5 мес. Поэтому в лечении больных распространенным раком почки имеется еще много перспективных направлений для дальнейшего исследования: изучение предиктивных биомаркеров, разработка ингибиторов контрольных точек канцерогенеза и мультимодальной терапии.

Пациентами с распространенным раком почки должна заниматься мультидисциплинарная команда, что позволит обсудить конкретную клиническую ситуацию с разных сторон и определить оптимальную тактику ведения больного.



Первый опыт успешного применения кабозантиниба в Украине у пациента с метастатическим раком почки в своем докладе представил **хирург, онкоуролог Больницы израильской онкологии LISOD Сергей Иванович Приндюк.**

— В практической деятельности врачи нашей клиники руководствуются рекомендациями NCCN, в которых кабозантиниб занимает почетную нишу в лечении почечноклеточной карциномы у взрослых пациентов. Высокую эффективность этого антиопластического лекарственного средства подтверждает следующий клинический случай.

Пациент Г., 59 лет, диагноз: светлоклеточный рак левой почки pT1b (7 см) N0M0. В декабре 2001 г. прооперирован в объеме левосторонней нефрэктомии, адrenaлэктомии и селективной диссекции забрюшинных лимфатических узлов. Через 10 лет после хирургического лечения (декабрь 2011 г.) у пациента гистологически верифицирован рецидив заболевания в виде метастазирования в легкие, лимфатические узлы корня левого легкого, медиастинальные лимфатические узлы и поджелудочную железу. Было принято решение о назначении 2 циклов химиотерапии по протоколу капецитабин + интерферон (по 21.02.2011). 01.03.2012 г. пациенту выполнена КТ, на которой визуализировались вторичные очаги в поджелудочной железе, левом легком и лимфатических узлах корня левого легкого. В марте 2012 г. начато лечение сунитинибом и по данным КТ от ноября 2012 г. была отмечена стабилизация заболевания. Среди побочных эффектов терапии — тошнота, ладонно-подошвенный синдром (G3), диарея (G1), контролируемая гипертензия. В июне 2014 г. выявлен подкожный метастаз в лобной области, по поводу которого выполнена

эксцизионная биопсия. В июле 2014 г. по данным КТ зафиксирована стабилизация процесса без признаков прогрессирования, подтвержденная на КТ в декабре 2014 г. Согласно результатам следующей КТ (июнь 2015 г.) отмечено прогрессирование заболевания: увеличение размеров очагов в легких, поджелудочной железе, новые метастазы в правом надпочечнике, 4 и 5-м ребре слева (по данным остеосцинтиграфии — очаг повышенного накопления радиофармпрепарата в 5-м ребре слева). На протяжении следующих 6 мес пациент принимал пазопаниб. Через 3 мес терапии выполнена контрольная КТ, на которой отмечалась положительная динамика (регрессия легочных очагов, исчезновение метастазов в правом надпочечнике, состояние поджелудочной железы — без изменений). В декабре 2015 г. в связи с прогрессированием болезни по данным КТ (увеличение очагов в легких и ребрах) назначен сорафениб на 6 мес, а в мае 2016 г. из-за ухудшения состояния (появилась боль в грудной клетке) пациент был переведен на лечение акситинибом, на фоне которого состояние больного стабилизировалось. Но уже в ноябре 2017 г. на КТ выявлено увеличение вторичных очагов опухоли. Пациенту назначен эверолимус, прием которого не улучшил ситуацию: кроме уже имеющихся метастазов появился новый очаг в печени (данные КТ за февраль 2018 г.).



Следующим этапом лечения стало назначение пациенту кабозантиниба в дозе 60 мг. Через 2 мес терапии имели место такие побочные эффекты, как стоматит, язвы на руках. 16.06.2018 г. присоединился ладонно-подошвенный синдром, жжение языка, судороги верхних и нижних конечностей. 18.06.2018 г. выполнена контрольная КТ, на которой была отмечена положительная динамика в отношении всех вторичных очагов: существенное уменьшение размеров метастазов в легких и лимфатических узлах, на месте патологического очага в печени сформировался рубец, в поджелудочной железе — гомогенная зона. В данное время пациент продолжает лечение кабозантинибом.

Таким образом, применение кабозантиниба у пациентов с метастатическим раком почки позволяет добиться положительной клинической и КТ-динамики, а также увеличить продолжительность жизни.

Научное собрание проходило в дружеской атмосфере, спикеры охотно отвечали на вопросы зала, делились собственным опытом ведения пациентов с распространенным раком почки. Особый интерес у врачей вызвали выступления зарубежных коллег, которые презентовали самые новые данные и международные рекомендации.



Впечатлением о конференции с нашим корреспондентом поделилась **врач-онколог высшей категории, руководитель научного отдела «Клиники Спиченко», кандидат медицинских наук, доцент Динара Эсенбекова Рыспаева.**

— Арсенал врачей-онкологов пополнился еще одним препаратом для проведения таргетной терапии у пациентов с распространенным раком почки — кабозантинибом (Кабометикс). Пока данное лекарственное средство относится ко второй линии таргетной терапии, но результаты международных исследований, представленные **Giuseppe Formarini** и **Bob Djavan**, свидетельствуют, что этот представитель ИТК имеет большие перспективы оказаться в числе первых среди таргетных препаратов.

В ходе конференции были представлены очень интересные и актуальные научные доклады. Приятно отметить опыт применения новейших хирургических методик учеными из Национального института рака. Это является доказательством того, что онкология (и в частности онкоурология) в Украине находится на высоком уровне. Надеюсь, что с помощью кабозантиниба (Кабометикс) удастся повысить выживаемость пациентов с распространенным раком почки, несмотря на ожидаемые характерные для ИТК побочные эффекты. Уверена, что данный препарат займет свою нишу и будет применяться украинскими онкологами в качестве эффективного лекарственного средства для таргетной терапии.

Подготовила **Илона Цюпа**

УВЕЛИЧИВАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПОЧКИ

КАБОМЕТИКС – **первый и единственный** пероральный препарат второй линии терапии, который продемонстрировал **значимое улучшение** ВБП, ОВ и ЧОО благодаря воздействию на рецепторы AXL, MET и VEGF¹

- ✓ ОВ - 21,4 месяца
- ✓ ВБП - 7,4 месяца
- ✓ ЧОО - 17%

КАБОМЕТИКС ▼
(кабозантиниб) таблетки,
покрытые пленочной оболочкой

Показание

Лечение распространенной почечноклеточной карциномы у взрослых пациентов после предварительного лечения средствами, которые влияют на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)²

AXL – рецептор роста специфического блок-протеина 6; MET – рецептор фактора роста гепатоцитов;
ЧОО – частота объективного ответа; ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования;
VEGF – эндотелиальный сосудистый фактор роста; VEGFR – рецептор эндотелиального сосудистого фактора роста.

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 для медицинского применения лекарственного средства Кабометикс 20 мг, или 40 мг, или 60 мг. **Состав.** Действующее вещество: кабозантиниб (S)-халат, 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит кабозантиниб (S)-халата, что эквивалентно кабозантинibu 20 мг, или 40 мг, или 60 мг. Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, гидроксипропилцеллюлоза, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный (безводный), магния стеарат. Пленочная оболочка: опадрай желтый (03K92254): гипромеллоза (HPMC) 2910 (E 464), титана диоксид (E 171), триацетин, железа оксид желтый (E 172). **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Основные физико-химические свойства. Кабометикс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг. Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с тиснением «XL» на одной стороне и «20» на другой стороне таблетки. Кабометикс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг. Треугольные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с тиснением «XL» на одной стороне и «40» на другой стороне таблетки. Кабометикс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг. Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с тиснением «XL» на одной стороне и «60» на другой стороне таблетки. **Фармакотерапевтическая группа.** Антиопластические лекарственные средства. Ингибиторы протеинкиназы. Кабозантиниб. Код АТХ L01XE26. **Клинические характеристики. Показания.** Лечение распространенной почечноклеточной карциномы (РПК) у взрослых пациентов после предварительного лечения средствами, которые влияют на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ лекарственного средства. **Способ применения и дозировки.** Кабометикс предназначен для перорального применения. Таблетки глотают целиком. Пациентам не следует употреблять пищу 2 часа до и по крайней мере 1 час после приема лекарственного средства Кабометикс. Рекомендуемая доза лекарственного средства Кабометикс составляет 60 мг один раз в сутки. Лечение лекарственным средством следует продолжать до начала прогрессирования заболевания или появления недопустимых признаков токсичности. Возникновение побочных реакций может потребовать снижения дозы, временного прекращения лечения и / или окончательного прекращения применения Кабометикс. В случае необходимости дозу рекомендуется уменьшить до 40 мг, а затем до 20 мг в сутки. При развитии токсичности 3 степени по классификации CTCAE (Единые терминологические критерии побочных реакций) или выше или развитии токсичности 2 степени, необходимо временно приостановить лечение. В случае возникновения устойчивых или серьезных происшествий рекомендуется снизить дозу. Пропущенную дозу следует принимать, если до приема следующей дозы осталось меньше 12 часов. **Побочные реакции. Очень часто:** анемия, гипотиреоз, головная боль, артериальная гипертензия, кашель, тошнота, рвота, стоматит, запор, нарушение пищеварения, боли в конечностях, спазмы, артралгия, протеинурия, воспаление слизистых оболочек, снижение массы тела, нейтропения, тромбоцитопения. Повышение АСТ, АЛТ, ЛФ, ГГТ, креатинина. **Часто:** абсцесс, дегидратация, алопеция, шум в ушах, легочная эмболия. **Производитель.** Патеон Франция, Франция (Patheon France, France). Дата последнего пересмотра инструкции: 05.06.2018. 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.drfg.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.drfg.com.ua>

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

IPSEN
Innovation for patient care

СМХ-UA-000006