

Сунитиниб в онкоурологии: аспекты использования в реальной клинической практике

Сунитиниб является стандартом лечения метастатического рака почки (РП) на протяжении 11 лет. Препарат назначают в первой линии терапии, когда пациент не получал ранее медикаментозное лечение по поводу метастатической болезни. Некоторым пациентам сунитиниб назначают в случае прогрессирования на предшествующей иммунотерапии. Несмотря на достаточно большой опыт применения этого препарата, он по-прежнему остается интересным объектом изучения для ученых и исследователей, благодаря чему расширяются показания к применению сунитиниба и модифицируются режимы терапии.

Широкое применение препарата в клинической практике дает возможность находить в современных научных базах данных много публикаций, посвященных аспектам рутинного использования сунитиниба в лечении РП. Своим опытом применения препарата недавно поделились врачи — онкологи и онкоурологи в рамках научно-практической конференции «Урология, андрология, нефрология — достижения, проблемы, пути решения», состоявшейся 24-25 мая в Харькове.

В частности, свой доклад на тему «Сутент — препарат для широкого круга пациентов» представил ассистент кафедры общей, детской и онкологической урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования А.И. Зеленский.

— РП — заболевание, распространенность которого с каждым годом увеличивается. Так, в 2016 г. во всем мире было зарегистрировано немногим более 270 тыс новых случаев РП, в США — 62,7 тыс (Kidney Cancer Statistics. Detailed Guide, 2016). По частоте распространенности сегодня РП занимает 13-е место среди всех злокачественных новообразований. При этом распространенность РП имеет определенные географические особенности. Так, РП наиболее часто регистрируется в странах Западной Европы, Северной Америки и в Австралии. Значительно реже заболевание встречается в Китае, Японии, Индии, а также на Африканском континенте. Несмотря на достижения современной онкологии и онкоурологии, смертность от РП остается чрезвычайно высокой. Например, в 2008 г. в европейских странах зарегистрировано более 39 тыс летальных исходов вследствие РП (Ljungberg B., Campbell S. et al., 2011).

В Украине в 2016 г. зарегистрировано 4659 новых случаев РП. Заболеваемость на сегодня составляет 12,9 случая на 100 тыс населения. При этом смертность от РП — 5,7 случая на 100 тыс населения. РП относится к возраст-ассоциированным заболеваниям, по данным Американского онкологического общества (American Cancer Society, 2016), средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет около 64 лет. Мужчины болеют примерно в 2 раза чаще женщин. К факторам, увеличивающим риск развития РП, относятся курение, ожирение, алкогольную зависимость, артериальную гипертензию (АГ), хроническую болезнь почек и пребывание на хроническом гемодиализе, гиперхолестеринемия, гипергликемия, а также генетическую предрасположенность. Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет примерно 90% всех злокачественных новообразований почек (Hanil C., Hotte S. et al., 2010). При этом у 25% пациентов с ПКР на момент установления диагноза обнаруживают местно-распространенный, а у 30% — диссеминированный процесс.

ПКР относится к гетерогенной группе заболеваний. Для различных типов новообразований характерны определенные гистологические признаки, клинические проявления и ответы на терапию. Общепринятая классификация ПКР основывается на гистологических особенностях опухолевого процесса. Наиболее распространенным вариантом ПКР является светлоклеточный рак, встречающийся в 75% случаев. Менее распространены папиллярный (тип 1 и тип 2, 10% и 5% соответственно) и хромофобный (5%) типы, а также онкоцитомы (5%).

В процессе лечения ПКР необходимо стремиться к реализации принципов таргетной терапии. Последняя представляет собой эффективное воздействие на конкретную мишень, малозначимую при этом для организма. Разумеется, эффективность применяемых в широкой практике средств должна быть доказанной в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Таргетная терапия предполагает возможность прогнозирования эффекта от лечения, при этом назначать препарат стоит лишь тогда, когда мишень четко определена и есть четкое понимание — на какие конкретно патофизиологические процессы нужно воздействовать. Еще одной важной особенностью таргетной антинеопластической терапии является низкая

токсичность, обусловленная основным механизмом действия препарата, и низкая неспецифическая токсичность.

На протяжении последних десятилетий неспецифическая иммунотерапия прочно занимала ведущие позиции в лечении метастатического РП. К настоящему времени накоплен достаточный опыт применения препаратов интерферона-2 и интерлейкина-2 как в монорежиме или в сочетании друг с другом, так и в комбинации с различными химио- и гормонопрепаратами. Суммарный ответ на иммунотерапию, по данным разных источников, колеблется от 10 до 20%, при этом эффект лечения нестойкий, ремиссии непродолжительные, а частота побочных реакций остается высокой. По данным ряда исследователей, иммунотерапия цитокинами также эффективна не более чем у 20% больных (Eisen T., Christmas T., 2007). Отсутствие действенного и безопасного метода лечения диссеминированного РП послужило причиной дальнейшего поиска новых вариантов и подходов, благодаря чему на сегодня стандартом терапии РП является применение ингибиторов ангиогенеза. Основным патогенетическим механизмом всех этих препаратов является их антиангиогенный эффект, направленный на предотвращение неоангиогенеза опухоли (Ljungberg B., Campbell S. et al., 2007). Примерно 11 лет назад для лечения метастатического РП в Украине был зарегистрирован таргетный препарат сунитиниб (Сутент®, «Пфайзер»). Сунитиниб — ингибитор тирозинкиназы, который воздействует на все известные виды рецепторов к PDGF и VEGF (VEGFRs, PDGFR- α , PDGFR- β , c-KIT и FLT-3), участвующих в процессе роста опухоли, патологическом ангиогенезе и метастазировании. Достаточно обширный перечень фармакологических эффектов позволяет использовать сунитиниб не только в лечении распространенного и/или метастатического ПКР, но и с целью таргетной терапии гастроинтестинальных стромальных опухолей в отсутствие ответа на терапию иматинибом из-за резистентности или непереносимости, а также в случаях нерезектабельных или метастатических высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы у взрослых с прогрессированием заболевания.

Эффективность сунитиниба на сегодня доказана в ряде клинических исследований, многие из которых были масштабными и большинство — многоцентровыми. Наиболее крупным исследованием, подтвердившим эффективность использования таргетных препаратов у больных в различных группах прогноза, стало исследование сунитиниба с расширенными критериями включения, максимально приближенными к реальным показателям в популяции больных ПКР. В исследовании (Gore M.E., Szczylik C., Porta C. et al., 2009) принимали участие больные, не подошедшие по критериям включения в предыдущие РКИ, а также пациенты из стран, где сунитиниб еще не был одобрен для лечения ПКР. Согласно дизайну исследования включали больных с гистологически подтвержденным ПКР, предшествующей цитотоксической терапией или без нее, неблагоприятным прогнозом, в возрасте старше 65 лет, с несветлоклеточными вариантами ПКР, бессимптомными метастазами в головном мозге и пациентов с соматическим статусом по шкале ECOG <2. Сунитиниб применяли в стандартном режиме, перорально, по 50 мг ежедневно в течение 4 нед, затем делали двухнедельный перерыв. Суммарно с июня 2005 по декабрь 2007 года в 52 странах мира в исследовании было задействовано 4564 больных, из них 1485 (33%) пациентов старше 65 лет, 321 (7%) — с метастазами в головном мозге, 634 (14%) пациента — с соматическим статусом по шкале ECOG >2 и 532 (12%) — с несветлоклеточными вариантами ПКР. Приблизительно 26% больных относились к группе неблагоприятного прогноза согласно критериям MSKCC. По результатам исследования объективный ответ зарегистрировали у 17% больных, причем у 63 (1%) — полный и у 597 (14%) — частичный ответ на лечение. Стабилизацию опухолевого процесса в течение не менее 3 мес в общей популяции

больных наблюдали у 45% больных. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в общей популяции исследуемых составила 10,9 мес (95% ДИ 10,3-11,2) и медиана общей выживаемости (ОВ) — 18,4 мес (95% ДИ 17,4-19,2). В целом сунитиниб продемонстрировал эффективность во всех прогностических группах по шкале MSKCC, однако в группах пациентов старше 65 лет, с метастазами в головном мозге, промежуточного и неблагоприятного прогноза показатели ВБП и ОВ оказались ниже, чем в общей популяции больных.

К наиболее часто регистрируемым негематологическим побочным эффектам относили диарею, утомляемость, тошноту и снижение аппетита, также регистрировали гипотиреоз всех степеней тяжести (у 11% больных). К наиболее частым побочным эффектам III и IV степени тяжести относили утомляемость (9%) и тромбоцитопению (10%), астению, ладонно-подошвенный синдром и нейтропению (в каждом случае 7%), а также АГ (6%) и диарею (5%). Общая частота зарегистрированных побочных эффектов III и IV степени тяжести, по результатам исследования, составила не более 10%, большинство нежелательных явлений были обратимыми и не требовали прекращения приема сунитиниба. При необходимости их купировали снижением дозы или перерывом в приеме препарата. Причиной прекращения терапии чаще всего становились прогрессирование процесса (в 27% случаев), побочные эффекты (8%), а также отзыв согласия пациента на участие в исследовании (6%).

Таким образом, исследование, дизайн которого был максимально приближен к реальной клинической практике, продемонстрировало высокую эффективность и хороший профиль безопасности Сутента. Важным аспектом, позволяющим рекомендовать сунитиниб широкому кругу больных ПКР, является также отсутствие корреляции эффективности со стадией АГ, что было показано в исследовании 2011 г. (J Natl Cancer Inst; 2011; № 103:763-773). Ученым удалось доказать, что АГ является потенциальным индикатором эффективности сунитиниба.

В Украине также имеется значительный опыт лечения ПКР с помощью сунитиниба. Это подтверждает хотя бы недавний клинический случай.

Пациентка К., 67 лет. Диагностирован объемный процесс левой половины подковообразной почки T3bN1M2 с инвазией в левую почечную вену. Отмечаются множественные очаговые изменения в паренхиме подковообразной почки, метастазы головки поджелудочной железы и левого надпочечника, макрогематурия.

12.01.18 г. проведена геминефрэктомия слева с венакаватромбэктомией, адrenaлэктомией слева, лимфаденэктомия. Патогистологическое заключение: «Хромофобный рак почки. В лимфоузлах и ткани надпочечника обнаруживаются метастазы хромофобного рака». Пациентке рекомендована таргетная химиотерапия: Сутент® 50 мг/сут. К настоящему времени пациентка получила уже 3 курса терапии. Переносимость хорошая, выраженных побочных эффектов, требующих коррекции дозы или отмены препарата, не отмечается. На контрольной магнитно-резонансной томографии через 4 мес от начала терапии фиксируется стабилизация опухолевого процесса, признаки прогрессирования на данный момент отсутствуют.

Таким образом, есть убедительные основания считать Сутент® эффективным препаратом с высоким уровнем безопасности для лечения ПКР. При этом клинические исследования и реальная клиническая практика доказывают возможность результативной таргетной терапии сунитинибом у широкой популяции больных метастатическим и несветлоклеточным ПКР, в том числе у пациентов в возрасте старше 65 лет.

Подготовила **Александра Меркулова**

Напечатано при поддержке «Пфайзер Экспорт Би.Ви.», действующего через свое Представительство в Украине.

PP-SUT-UKR-0003



СУТЕНТ

ЕФЕКТИВНА ТАРГЕТНА ТЕРАПІЯ, ПЕРЕВІРЕНА ЧАСОМ

МНKK



Затверджено в 2008⁴

СПТТ



Затверджено в 2008⁴

НППЗ



Затверджено в 2011⁵

Сутент затверджений для:

- Першої лінії терапії **МНKK** з підтвердженою ефективністю відповідно до показників:
ВБП – 11 міс, ЗВ – 26,4 міс, ЧОВ – 47%¹
- Лікування **СПТТ**, після неефективної терапії іматинібом внаслідок резистентності або непереносимості, що демонструє **4-кратне збільшення медіани часу до прогресії** порівняно з плацебо²
- Лікування **неоперабельних / метастатичних, добре диференційованих НППЗ** з прогресуванням захворювання у дорослих, що показує **збільшення ВБП вдвічі³**

МНKK – метастатична нирково-клітинна карцинома, СПТТ – стромальні пухлини травного тракту, НППЗ – нейроендокринні пухлини підшлункової залози, ВБП – виживаність без прогресії, ЗВ – загальна виживаність, ЧОВ – частота об'єктивної відповіді

Література: 1. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol 2009;27:3584–90. 2. Demetri GD, Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet 2006; 368: 1329–38. 3. Raymond E, Laetitia D, Raoulet J-L, et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 2011;364:501–13. 4. Наказ МОЗ України від 15.02.2008 №77. 5. Наказ МОЗ України від 18.08.2011 №520.

СУТЕНТ (сунітиніб), капсули по 12,5мг, 25мг, 37,5мг або 50 мг. По 7 капсул у блістері, по 4 блістери у картонній коробці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання для застосування. Сутент показаний для лікування розповсюдженої/метастатичної форми нирковоклітинної карциноми (МНKK) у дорослих. Сутент показаний для лікування неоперабельних і/або метастатичних злоякісних стромальних пухлин травного тракту (СПТТ) в дорослих після неефективного лікування іматинібом внаслідок резистентності або непереносимості. Сутент показаний для лікування неоперабельних або метастатичних, добре диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози (НППЗ) з прогресуванням захворювання в дорослих. Досвід застосування Сутенту як препарату лікування першої лінії обмежений. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до сунітинібу малату або будь-якого з компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Лікування Сутентом повинен розпочинати лікар з досвідом застосування протипухлинних препаратів. Рекомендована доза Сутенту для лікування СПТТ та МНKK- 50 мг перорально 1 раз на день протягом 4 тижнів з подальшим періодом відпочинку тривалістю 2 тижні (схема 4/2), що загалом складає один цикл лікування тривалістю 6 тижнів. Для лікування НППЗ рекомендована доза Сутенту-37,5 мг перорально 1 раз на день. До курсу лікування не входять заплановані періоди відпочинку. **Побічні реакції:** ниркова недостатність, серцева недостатність, емболія легеневої артерії, перфорація кишкового тракту та крововилив, зниження апетиту, зміна сприйняття смаку, артеріальна гіпертензія, стомлюваність, порушення з боку ШКТ, знебарвлення/жовтушність шкіри, синдром долонно-підшовової еритродизестезії, нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, лімфопенія, лейкопенія, гіпотиреоз, дегідратація, безсоння, головний біль, парестезія, запаморочення, периферична нейропатія, гіпестезія, гіперестезія, депресія, посилена слюзотеча, набряк повік, припливи, носові кровотечі, задишка, біль у роті і горлі, кашель, задишка при навантаженні, сухість слизової носа, накопичення рідини в плевральній порожнині, закладеність носа, діарея, афтозний стоматит, нудота, блювота, запор, біль у язичі, газоутворення, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, дисфагія, езофагіт, кровоточивість ясен, язви у роті, хейліт, біль у прямій кишці, геморой, відхаркування, панкреатит, алопеція, еритема, ураження шкіри, біль у кінцівках, міалгія, артралгія, м'язеві спазми, біль у спині, слабкість м'язів, хроматурія, озноб, гарячка, біль у грудях, грипоподібний стан, зменшення/порушення фракції викиду, зниження маси тіла, підвищення рівня ліпази, КФК, амілази, АСТ, АЛТ, підвищення рівня креатиніну у крові, підвищення рівня сечової кислоти крові, інфекції дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів, інфекції шкіри, абсцес, вірусні інфекції, бактеріальні інфекції, грибові інфекції, сепсис/ септичний шок(більш детально-див.повну нструкцію). **Особливості застосування.** Застосування препарату у вагітних не вивчалось. Сутент не слід застосовувати вагітним жінкам або жінкам, які не користуються ефективними засобами контрацепції, за винятком випадків, коли потенційна користь більша за потенційний ризик для плода. Якщо Сутент застосовують під час вагітності або якщо пацієнтка завагітніє під час прийому препарату Сутент, пацієнтку слід проінформувати про потенційний ризик дії препарату на плід. Вивчення безпеки та ефективності застосування препарату Сутент пацієнтам віком до 18 років не проводилось. Препарат Сутент має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами. Пацієнтів слід попередити про можливе виникнення реакції запаморочення під час лікування сунітинібом.(більш детально-див.повну інструкцію) **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Одночасне застосування Сутенту з потужним інгібітором CYP3A4, кетоконазолом у 49 % і 51 % випадків, призвело до підвищення значень C_{max} і AUC_{0-∞}: комплексу [сунітиніб - основні активні метаболіти], після прийому разової дози Сутенту у здорових добровольців. Застосування Сутенту разом з іншими інгібіторами CYP3A4 (наприклад, ритонавіром, ітраконазолом, еритроміцином, кларитроміцином, грейпфрутовим соком) може підвищувати концентрації сунітинібу. Супутнє застосування Сутенту зі стимулятором CYP3A4, рифампіном у 23 % і 46 % випадків, відповідно, спричинило зниження значень C_{max} (максимальна концентрація) і AUC_{0-∞} (площа під кривою „концентрація - час“) комплексу (Сутент + основні активні метаболіти), після прийому разової дози сунітинібу здоровими добровольцями. Застосування Сутенту разом з іншими стимуляторами CYP3A4 (наприклад, дексаметазоном, фенітоїном, карбамазепіном, рифампіном, фенобарбіталом, або Nifedipine perfolatium (відомий також, як звіробій) може знижувати концентрації сунітинібу. **Фармакологічні властивості:** Сунітиніб одночасно інгібує багато рецепторів тирозинкінази (RTKs), що беруть участь у рості пухлини, неоангіогенезі, а також метастатичному прогресуванні пухлини. Сунітиніб- інгібітор рецепторів тромбоцитарних факторів росту (PDGFR-a,b), рецепторів фактора росту ендотелію судин (VEGFR-1,2,3), рецепторів фактора стовбурових клітин (KIT), Fms-подібної тирозинкінази-3, рецепторів фактора колонієутворення (CSF-1R), а також рецепторів гліального нейротрофічного фактора (RET). **Категорія відпуску:** за рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційні посвідчення № UA/7785/01/01, № UA/7785/01/02, № UA/7785/01/03, № UA/7785/01/04 Наказ МОЗ №34 від 18.01.2013 р., Наказ МОЗ №887 від 01.08.2017., Наказ МОЗ №48 від 11.01.2018.



За додатковою інформацією звертайтеся у
Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.», в Україні:
03038, м. Київ, вул. Амосова, 12, «Горизонт Парк» бізнес-центр, 12 поверх,
тел. (044) 391-60-50

