

Перша лінія терапії метастатичного раку нирки

19 квітня в рамках науково-практичної конференції «Від урології до онкоурології: досягнення і перспективи» провідний науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку, кандидат медичних наук Олег Анатолійович Войленко розповів про можливості першої лінії терапії пацієнтів з метастатичним раком нирки. У доповіді були представлені результати основних досліджень, сучасні рекомендації щодо першої лінії терапії пацієнтів з метастатичним нирковоклітинним раком (мНКР), а також перспективні напрями лікування таких пацієнтів.



Доповідач зазначив, що, згідно з даними Globocan за 2012 р., у світі налічувалося близько 337 000 хворих на нирковоклітинний рак (НКР), з них померло 143 000, тобто 40% від усіх хворих. При цьому метастатична форма захворювання діагностувалася у 30% випадків, і у 30% випадків у хворих на неметастатичний рак після нефректомії захворювання

прогресувало. За даними Європейського канцер-реєстру за 2018 р., НКР залишається найбільш агресивною пухлиною серед усіх онкологічних патологій. Смертність від НКР, за даними Американської онкологічної асоціації (AUA) за 2018 р., становила 22,9%. Навіть на стадії T1 імовірність розвитку метастазів може досягати 17%, однорічна виживаність при мНКР становить 36% (S. Patli et al., 2012), а 5-річна – всього 12% (National Cancer Institute, 2017).

Основними проблемами в лікуванні мНКР є рефрактерність до хіміо- та променевої терапії, а також мінімальна відповідь на лікування цитокінами. До появи таргетних препаратів медіана загальної виживаності (ЗВ) становила 13-18 міс, в еру таргетної терапії вона зросла у 1,5-2 рази, а з появою нових препаратів цієї групи може сягнути 43 міс при гарному прогнозі (D.Y. Heng et al., 2013). Одним із перспективних напрямів є поєднання таргетної та імунотерапії, наразі очікуються результати досліджень.

О.А. Войленко зауважив, що у 2017 р. відбулися досить значні зміни в стандартах лікування першої лінії таргетної терапії мНКР. На жаль, лікування цитокінами приводить до стабілізації хвороби лише в незначній кількості пацієнтів. Водночас призначення таргетних препаратів дає обнадійливі й перспективні результати в пацієнтів з мНКР. Циторедуктивна нефректомія, яка сама по собі підвищує медіану виживаності пацієнтів до проведення системної терапії, загалом рекомендована пацієнтам з потенційно операбельною первинною пухлиною. Найбільш ефективним є проведення циторедуктивної нефректомії перед системною терапією у хворих з легеневидами метастазами, сприятливим прогнозом та задовільним функціональним статусом.

Таргетна терапія із застосуванням інгібіторів тирозинкінази та анти-VEGF-антитіл широко застосовується в першій та другій лініях терапії. Наразі Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) США схвалило 9 таких препаратів для лікування пацієнтів з поширеним НКР: кабозантиніб, сунітиніб, сорафеніб, пазопаніб, акситиніб, темсіролімус, еверолімус, бевацизумаб у комбінації з інтерфероном (ІФН) та алдеслейкін.

Важливу роль у виборі таргетної терапії відіграють гістологічний тип пухлини та стратифікація хворих на групи ризику. Гістологічний тип нирковоклітинної карциноми встановлюється після видалення пухлини або проведення біопсії. З часу розробки критеріїв Motzer (MSKCC) в еру цитокінів Міжнародним консорціумом щодо метастатичного нирковоклітинного раку (IMDC) розроблено модель прогностичних факторів виживаності, яка сприяє більш точному прогнозу пацієнтів з мНКР, що отримують лікування в еру таргетної терапії. Чотири з п'яти несприятливих прогностичних факторів раніше визначалися у MSKCC як незалежні предиктори меншої виживаності: рівень гемоглобіну менше нижньої межі норми, рівень коригованого кальцію сироватки крові перевищує верхню межу

норми, статус за шкалою Карновського <80%, час від установлення діагнозу до початку терапії <1 року. Додаткові несприятливі прогностичні фактори, підтверджені в цій моделі, – абсолютне число нейтрофілів і тромбоцитів, що перевищує верхню межу норми. Пацієнтів, у яких немає жодного з перерахованих вище факторів, відносять до сприятливої за ризиком групи, хворих з 1-2 факторами – до групи проміжного ризику, з 3 і більше факторами – до групи несприятливого прогнозу. З урахуванням цього визначається подальша тактика таргетної терапії мНКР.

У першій лінії при світлоклітинному мНКР може застосовуватись сунітиніб, який також ефективний у пацієнтів з несприятливим прогнозом. Сунітиніб – це пероральний мультикіназний інгібітор, орієнтований на декілька рецепторних тирозинкіназ, включаючи PDGFR-α і β, рецептори VEGF (VEGFR-1, 2 і 3), c-Kit, FMS-подібну тирозинкіназу (FLT-3), рецептори фактора колонієутворення (CSF-1R) та рецептор нейротрофічного фактора (RET). За даними доклінічних досліджень, протипухлинна активність сунітинібу зумовлена пригніченням ангиогенезу і клітинної проліферації.

Для подальшої оцінки ефективності препарату в раніше нелікованих хворих з мНКР було проведено міжнародне рандомізоване клінічне дослідження III фази. У ньому взяли участь 750 пацієнтів зі світлоклітинним мНКР, які отримували сунітиніб (n=375) або ІФН-α (n=375). У дослідження були включені хворі з високим функціональним статусом і вимірюваною пухлиною, які раніше не отримували системного лікування. Основним досліджуваним показником була тривалість життя без прогресування, додатково оцінювалися частота об'єктивної відповіді, ЗВ, частота відповіді і безпечність терапії. Групи були добре збалансовані, середній вік хворих становив 60 років, 90% хворих перенесли нефректомію. Приблизно 90% пацієнтів були віднесені до групи низького або проміжного ризику за критеріями MSKCC. Використання препарату в першій лінії монотерапії сприяло більш тривалому періоду безрецидивної виживаності порівняно із застосуванням ІФН-α, медіана тривалості життя без прогресування становила 11 і 5 міс відповідно.

Частота об'єктивної відповіді при лікуванні сунітинібом і ІФН-α була відповідно 31 і 6%. У хворих, які отримували сунітиніб, ЗВ була вищою (26,4 і 21,81 міс). Сунітиніб безпечний і ефективний у хворих з метастазами в головному мозку, несвітлоклітинним раком і низьким функціональним статусом (R.J. Motzer et al., 2007).

Згідно з настановами Європейської асоціації урологів (EAU) та Національної онкологічної мережі США (NCCN) за 2017 р., на підставі результатів досліджень і сприятливого профілю безпеки сунітиніб рекомендований в першій лінії терапії пацієнтів з рецидивом або неоперабельним, переважно світлоклітинним НКР IV стадії (категорія 1).

За результатами дослідження COMPARZ, сунітиніб та пазопаніб мають подібну ефективність. Серед 1110 хворих зі світлоклітинним мНКР пацієнти, які отримували пазопаніб, досягли медіани ВБП 8,4 міс порівняно з 9,5 міс на тлі терапії сунітинібом (відносний ризик 1,047; рис.). Прийом пазопанібу був пов'язаний з меншою вираженістю таких побічних явищ, як астенизація, долонно-підшовний синдром, зміна смаку та тромбоцитопенія. Але це може бути пов'язано з тим, що дослідники COMPARZ не врахували інтермітентний режим прийому сунітинібу й оцінювали його ефективність та безпеку в найбільш несприятливий

час, що може поставити під сумнів окремі результати цього дослідження. Водночас пазопаніб був пов'язаний з більш вираженим підвищенням рівня трансаміназ. Також був проведений підгруповий аналіз залежно від групи ризику. У пацієнтів зі сприятливим прогнозом медіана ЗВ становила 42,5 і 43,6 міс для пазопанібу і сунітинібу відповідно. У пацієнтів з проміжним ризиком медіана ЗВ була 26,1 і 26,9 міс, а у групі несприятливого прогнозу – 9,9 і 7,7 міс для пазопанібу та сунітинібу відповідно. Таким чином, за непереносимості сунітинібу препаратом першої лінії є пазопаніб, який може призначатися в групах сприятливого прогнозу і проміжного ризику (R.J. Motzer et al., 2013).

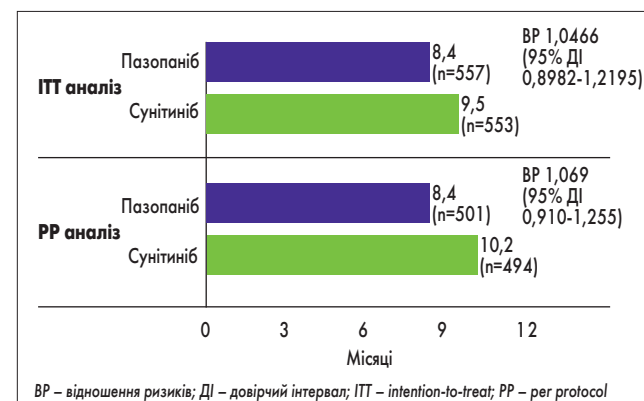


Рис. Медіана ВБП згідно з даними незалежного наглядового комітету (IRC) в дослідженні COMPARZ

У квітні 2018 р. отримано результати дослідження III фази CheckMate 214, в якому ніволумаб в комбінації з іпілімумабом порівнювали із сунітинібом у першій лінії терапії. У дослідження було включено 1096 пацієнтів, з них 23% мали гарний прогноз, інші – проміжний та поганий. Дослідники не виявили достовірної різниці між препаратами в загальній когорті пацієнтів. У пацієнтів з нелікованим раніше поширеним НКР з проміжним та поганим прогнозом ЗВ та частота об'єктивної відповіді були вищими при застосуванні комбінації ніволумабу та іпілімумабу. Водночас у пацієнтів літнього віку не було виявлено статистично значимої різниці в цих показниках при застосуванні комбінованої імунотерапії. Що стосується побічних проявів, їх було менше в пацієнтів, які отримували імунотерапію, але 1,5% з них померли внаслідок імуноопосередкованих ускладнень, тому автори рекомендують проходити таке лікування лише в спеціалізованих центрах під наглядом мультидисциплінарної команди (R.J. Motzer et al., 2018).

За несприятливого прогнозу як перша лінія можуть застосовуватись бевацизумаб спільно з ІФН-α або темсіролімус.

У грудні 2017 р. отримано результати плацебо-контрольованого дослідження III фази, в якому вивчалась ефективність пазопанібу (800 мг, 75% пацієнтів потребували зниження дози до 600 мг) після нефректомії в пацієнтів з локальним або локальнопоширеним НКР. Первинний аналіз показника виживаності без прогресування не виявив переваг пазопанібу над плацебо.

Перспективи ад'ювантної терапії такими препаратами, як сорафеніб, акситиніб, пазопаніб тощо, наразі вивчаються в багатьох дослідженнях.

Таким чином, ера таргетної терапії дозволила досягти нових висот у боротьбі з мНКР. У першій лінії терапії пацієнтів зі сприятливим прогнозом, згідно з критеріями IMDC, рекомендовано застосування сунітинібу або пазопанібу, у пацієнтів з проміжним та поганим прогнозом – сунітинібу, пазопанібу, іпілімумабу в комбінації з ніволумабом, або кабозантинібу (EAU, 2017). Подальші розробки, спрямовані на подолання механізмів резистентності, дозволять поліпшити ЗВ пацієнтів. Вивчення нових агентів, спрямованих на ланку імунної відповіді, а також їх комбінацій, персоналізований підбір препаратів на підставі вивчення антигенного статусу пухлини дозволять поліпшити показники виживаності пацієнтів з мНКР.

Продовження на стор. 7.

Підготувала Катерина Марушко

Надруковано за підтримки «Пфайзер Експорт Бі.Ві.», що діє через своє Представництво в Україні.



3 M I C T

РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Особенности ведения пациентов с анемией и дефицитом железа
на фоне онкологической патологии**
**Рекомендации Европейского общества
клинических онкологов 2018 года**.....28-30

ОНКОЛОГІЯ

Дискусія щодо доступності лікування: партнерство відкриває нові можливості для розширення доступу пацієнтів до ефективного інноваційного лікування	8
Імунотерапія при уротеліальній карциномі пізніх стадій	
Я.В. Шпарик.	9

**Новітні методи діагностики злоякісних пухлин
та їх значимість для вибору терапевтичних опцій**
Н.М. Храновська, О.О. Ковальов, О.В. Григоруک та ін.11-12

Імунотерапія меланоми: що нового?
За матеріалами конгресу
Американського товариства клінічної онкології (ASCO),
1-4 червня 2018 р., м. Чикаго, США 13

**Малоінвазивна хірургія сьогодні:
завдання, проблеми та перспективи**
А.А. Шудрак17

**Рибоцикліб у лікуванні HR+ HER2-негативного раку
грудної залози у жінок у постменопаузі** 20-21

Дабрафениб и траметиниб в лечении пациентов с метастатической меланомой и мутацией BRAF V600E/К..... 23-24

Об'єднуючись у пошуках ранньої діагностики раку шлунка – рятуємо життя М.Б. Щербиніна, В.М. Гладун	26
--	----

Бібліотека онколога	27
---------------------------	----

Противогрибковая терапия у детей с онкогематологической патологией	33-34
Пембролизумаб в ад'ювантній терапії меланоми III стадії	35

**Пембролізумаб (Кітруда®) у першій лінії терапії раку легені:
успішні результати дослідження KEYNOTE-042** 36

Персонализированная иммунотерапия рака и биомаркеры иммунного ответа	
А.А. Ковалев	37-39

Нейроендокринні пухлини у фокусі. Update
Нові дані щодо діагностики та лікування від експертів-практиків
 О.М. Сулаєва, Д.О. Шапочка, О.О. Селезньов та ін.40-42

**Кабометікс® (кабозантиніб) отримав схвалення СНМР
як препарат першої лінії терапії дорослих пацієнтів
з нирковоклітинною карциною пізніх стадій** 42

**Случай необычного роста
злокачественной опухоли левого предсердия**
Р.М. Витовский, В.В. Исаенко, А.А. Пищурин и др. 43

Гепатоцеллюлярная карцинома:
что можно сделать сегодня для ее ранней диагностики?
 М.Б. Щербинина, М.В. Патратий 44-46

**Нове дослідження поставило під сумнів
доказовість і неупередженість настанов NCCN** 47

Молекулярне профілювання для прийняття клінічного рішення при лікуванні раку на пізній стадії: клінічна оцінка	
J. Capdevila, F. Rojo, A. Gonzalez-Martin та ін.	52-54

ОНКОХІРУРГІЯ

**Случай симультанного хирургического лечения
фолликулярной карциномы щитовидной железы
и ее метастазов в шейном отделе позвоночника**
П.П. Зиныч, А.В. Омельчук, А.В. Печиборщ и др. 48-49

ГЕМАТОЛОГІЯ

**Всесвітній день гемофілії в Україні:
право на доступне лікування**
Н. Астафорова-Яценко, К. Вільчевська, С. Клименко. 31

ОНКОУРОЛОГІЯ

Перша лінія терапії метастатичного раку нирки
О.А. Войленко 5

Від урології до онкоурології: досягнення та перспективи

Від урології до онкоурології: досягнення та перспективи
Е.О. Стаховський, М. Пікуль, О. А. Войленко та ін. 14-15

Метастатичний нирковоклітинний рак: особливості другої лінії терапії	
О.Е. Стаховський	16

EAU-2018: в фокусі – онкоурологія 18-19

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

**Инновационные технологии в борьбе с курением:
чему нас учит международный опыт**
Е.А. Кваша, О.В. Срибная 50-51

ЮВІЛЕЙ

Ярослав Шпарик – лікар, науковець, інтелектуал
До 60-річчя з дня народження 25

