



Ю.В. Вітрук

Сучасне лікування нирковоклітинного раку

За останнє десятиліття можливості лікування пацієнтів з нирковоклітинним раком (НКТ) значно розширилися. Системна терапія цього злоякісного новоутворення сьогодні включає інгібітори імунних контрольних точок, інноваційні таргетні препарати та комбіновані стратегії. Про сучасні підходи до лікування НКТ розповів старший науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку, кандидат медичних наук Юрій Васильович Вітрук.

? Якими є епідеміологія та етіологія НКТ?

– Нирковоклітинний рак, який походить з кори нирки, становить 80–85% злоякісних пухлин цього органа та 2–3% усіх злоякісних новоутворень у дорослих. Основними факторами ризику розвитку НКТ є куріння, ожиріння, артеріальна гіпертензія і вплив деяких хімічних речовин.

Протягом останніх двох десятиліть глобальна захворюваність на НКТ зросла приблизно на 2%, найвищі показники спостерігаються у Північній Америці та Європі.

В Україні упродовж останніх 10 років значно підвищилася частота діагностування НКТ I стадії, при цьому частота виявлення хвороби на IV стадії практично не змінилася. Смертність від НКТ залишається майже незмінною і складає 7,3 та 3,5 на 100 тис. чоловіків і жінок відповідно. П'ятирічна виживаність хворих на НКТ I, II, III та IV стадії становить 81, 64, 43 та 9,3% відповідно; ці показники, крім IV стадії, є нижчими порівняно зі світовими.

? Як НКТ проявляється клінічно?

– У понад 50% пацієнтів захворювання виявляють випадково, під час досліджень з приводу іншої патології. Класична тріада клінічних симптомів (біль, гематурія та пухлина, що пальпується) присутня лише у 6–10% пацієнтів. У 15% хворих унаслідок здавлювання сегментарних артерій, оклюзії сечоводу, метастазування в головний мозок, а також підвищення секреції реніну пухлиною розвивається артеріальна гіпертензія. Третина хворих мають ознаки паранеопластичного синдрому, який включає гіпертензію, хакексію, втрату маси тіла, гіпертермію, нейроміопатію, анемію, підвищення швидкості осідання еритроцитів, порушення функції печінки, гіперкальціємію та поліцитемію. Загалом у 25–30% пацієнтів захворювання діагностують на основі вторинних симптомів метастатичної хвороби.

? Як проводиться лікування пацієнтів із локалізованими стадіями НКТ?

– У більшості досліджень продемонстровано значно нижчий показник смертності від раку в пацієнтів, які отримували хірургічне лікування, порівняно з неопераваними хворими. Хірургічне видалення шляхом радикальної нефректомії й органозбережної операції залишається ефективним методом терапії локалізованого НКТ. Радикальна нефректомія включає перифасціальну резекцію нирки, видалення периренальної клітковини, регіонарних лімфатичних вузлів та іпсилатеральної надниркової залози і є варіантом вибору, якщо пухлина поширюється на нижню порожнисту вену.

Порівняно з радикальною нефректомією часткова нефректомія дозволяє досягти збереження функції нирок, зниження загальної смертності та частоти серцево-судинних подій. Органозбережна операція має бути розглянута в пацієнтів із вродженою формою НКТ, включно із хворобою фон Хіппеля – Ліндау. Наразі органозбережні операції все частіше проводяться для лікування НКТ на стадіях T1a й T1b (пухлини розміром ≤ 7 см у найбільшому вимірі) при збереженні функції контралатеральної нирки, причому результати цих операцій нічим не відрізняються від таких при радикальній нефректомії. Операція показана всім пацієнтам з пухлинами I–III стадії, які перебувають у задовільному стані.

Активне спостереження або мінімально інвазивні втручання, наприклад радіочастотна абляція для пацієнтів літнього віку й пацієнтів з пухлиною невеликого розміру і з супутніми захворюваннями, є альтернативною стратегією з огляду на ризик для здоров'я. При активному

спостереженні приріст малих ниркових пухлин у більшості випадків низький, прогресування до метастатичного захворювання відбувається рідко (1–2%).

? За допомогою яких інструментів оцінюють прогноз у пацієнтів з НКТ IV стадії?

– Із цією метою найчастіше використовують прогностичні моделі Меморіального онкологічного центру ім. Слоуна – Кеттерінга (MSKCC) та Міжнародного консорціуму з метастатичного нирковоклітинного раку (IMDC).

Модель MSKCC отримана після вивчення прогностичних чинників серед пацієнтів ($n=463$) з метастатичним НКТ, які були включені у клінічні випробування та лікувалися інтерфероном. Прогностичні фактори для багатоваріантного аналізу включали п'ять змінних: 1) інтервал від установлення діагнозу до початку лікування <1 року; 2) загальний стан за шкалою Карновського $<80\%$; 3) рівень лактатдегідрогенази у сироватці крові у 1,5 рази перевищує верхню межу норми; 4) відкориговане значення сироваткового кальцію більше за верхню межу норми; 5) рівень гемоглобіну в сироватці крові менший за нижню межу норми. Пацієнти, в яких ці фактори відсутні, мають низький ризик, за наявності 1 або 2 факторів пацієнтів включають до групи проміжного ризику, за наявності 3 факторів – до групи високого ризику.

Модель IMDC була розроблена при проведенні дослідження у популяції пацієнтів з метастатичним НКТ, які отримували анти-VEGF таргетну терапію. Ретроспективно оцінювали результати дослідження за участю 645 пацієнтів з метастатичним НКТ, що приймали сунітиніб, сорафеніб або бевацизумаб та інтерферон; пацієнти, які раніше отримували імунотерапію, також були включені в аналіз. Аналіз визначив шість клінічних параметрів, що дозволяють розподілити пацієнтів на групи сприятливого, проміжного й поганого прогнозу. Чотири з п'яти несприятливих прогностичних факторів раніше визначалися у MSKCC як незалежні предиктори нетривалого періоду виживаності: рівень гемоглобіну менший за нижню межу 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, підтвержені в цій моделі, – абсолютне число нейтрофілів і тромбоцитів, що перевищує верхню межу норми.

Включення у моделі MSKCC та IMDC геномних біомаркерів, як-от *PBRM1*, *BAP1* та *TP53*, покращує їх прогностичну цінність.

? Як лікують НКТ IV стадії?

– У пацієнтів з IV стадією захворювання операція також може забезпечити позитивний ефект. Наприклад, у пацієнтів, у яких після нефректомії розвинулися метастази, повна резекція метастазів асоціюється зі значним подовженням медіани канцерспецифічної виживаності (4,8 vs 1,3 року при неповній резекції; $p<0,001$). Циторедуктивна нефректомія як первинна процедура може бути використана при лікуванні пацієнтів із задовільним загальним станом і добрим прогнозом відповідно до IMDC/MSKCC та інших прогностичних факторів. При метастатичному НКТ це втручання можна застосовувати в пацієнтів з одиничними метастазами, яким виконана метастазектомія, у хворих із доброю відповіддю або стабілізацією процесу після первинної системної терапії, а також з паліативною метою. У пацієнтів із поганим загальним станом або високим ризиком за IMDC, малою пухлиною та множинними метастазами чи наявністю саркоматоїдної пухлини циторедуктивна нефректомія не рекомендується.

Після появи таргетних препаратів первинна системна терапія, як правило, має пріоритет у лікуванні метастатичного НКТ, особливо в пацієнтів зі світлоклітинною гістологією та захворюванням високого ризику.

Вибір схеми для 1-ї лінії терапії світлоклітинного НКТ залежить від групи ризику. Пацієнтам із НКТ низького

ризиком рекомендовані пазопаніб, сунітиніб або комбінація акситинібу та пембролізумабу. У хворих із проміжним або поганим прогнозом схемами вибору є іпілімуаб + ніволумаб, акситиніб + пембролізумаб або кабозантиніб у монотерапії; як альтернатива можуть застосовуватися пазопаніб, сунітиніб або комбінація акситинібу з авелумабом.

Для 2-ї лінії терапії світлоклітинного НКТ переважними режимами є кабозантиніб, ніволумаб у монотерапії або в комбінації з іпілімуабом. Також у цій категорії можуть застосовуватися пазопаніб, сунітиніб, акситиніб та еверолімус.

? З огляду на високу вартість імунотерапії інгібіторами контрольних точок основними препаратами для 1-ї лінії терапії НКТ IV стадії залишаються пазопаніб і сунітиніб. Як порівнюються ці препарати?

– Результати великого дослідження COMPARZ, у якому вивчали пазопаніб і сунітиніб, показали, що ці два препарати забезпечують подібну ефективність. Серед 1110 хворих на метастатичний НКТ, рандомізованих для прийому пазопанібу або сунітинібу, медіана виживаності без прогресування становила 8,4 і 9,5 міс відповідно, частота об'єктивної відповіді була 31 проти 25% відповідно. Медіана загальної виживаності склала 28,3 міс у групі пазопанібу та 29,1 міс у групі сунітинібу.

У дослідженні PISCES пацієнтів рандомізували на дві групи: для лікування спочатку пазопанібом протягом 10 тиж, потім, після 2-тижневої перерви, – сунітинібом упродовж 10 тиж (інтермітуюча схема) або у зворотному порядку. Із 169 рандомізованих пацієнтів 114 відповідали таким критеріям: прийом обох препаратів, відсутність прогресування до переведення на інший препарат, заповнення опитувальника щодо вподобань терапії в кінці лікування іншим препаратом (після 22 тиж).

У результаті перевагу пазопанібу віддали втричі більше пацієнтів, ніж сунітинібу – 70 vs 22% ($p<0,001$); 8% хворих не визначилися. Після поправки на ефект періоду терапії (більшість пацієнтів віддали перевагу першому призначеному препарату – 54 vs 38%, 8% не визначилися) залишалася значна ($p<0,001$) різниця у $\approx 50\%$ щодо вподобань пацієнтів на користь пазопанібу порівняно із сунітинібом. Пацієнти віддавали перевагу пазопанібу найчастіше через меншу втому й крашу якість життя, пов'язану зі здоров'ям.

У дослідженні PISCES також оцінювали вподобання лікарів (лікарі не мали доступу до інформації, з якого препарату починав лікування той чи інший пацієнт). Результати були подібними до таких у пацієнтів: 61% віддали перевагу пазопанібу, 22% – сунітинібу, 17% не визначилися.

Нещодавно були отримані результати PRINCIPAL Study – найбільшого проспективного дослідження пазопанібу в 1-й лінії терапії пацієнтів з НКТ пізніх стадій в умовах клінічної практики. Медіана виживаності без прогресування та загальної виживаності становила 10,3 та 29,9 міс відповідно, частота об'єктивної відповіді – 30,3%. Лікування пазопанібом асоціювалося з низькою частотою тяжких побічних реакцій і забезпечувало збереження якості життя пацієнтів.

Утім головною відмінністю пазопанібу від сунітинібу є профіль безпеки: пазопаніб асоціюється з нижчою частотою більшості небажаних подій, особливо таких, що викликають дискомфорт (втома, долонно-підшовний синдром, стоматит). Відповідно, пазопаніб демонструє значні переваги порівняно із сунітинібом щодо якості життя, пов'язаної зі здоров'ям. Крім того, застосування пазопанібу в 1-й лінії терапії НКТ пізніх стадій є фармако-економічно вигіднішим порівняно із сунітинібом.

Підготувала **Ольга Головка**

Більше матеріалів
тут:



ВОТРИЄНТ™ — перша лінія терапії місцево поширеної і/або метастатичної нирково-клітинної карциноми²⁻⁴



СИЛА для руху вперед

Посилення першої лінії за рахунок балансу клінічної ефективності, збереження якості життя і вибору пацієнта^{1,6-9}



Рекомендований для
1-ї лінії терапії НКК²⁻⁴



Показання. Лікування місцевопоширеної та/або метастатичної нирково-клітинної карциноми (НКК)².

Про лікарський засіб Вотрієнт™. **Склад:** діюча речовина — пазопаніб; 1 таблетка містить 200 або 400 мг пазопанібу (у формі пазопанібу гідрохлориду). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби, інгібітори протеїнкінази. **Код АТС** — L01X E11. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Особливості застосування:** можливі печінкові ефекти, гіпертензія, синдром задньої оберненої енцефалопатії/задньої оберненої лейкоенцефалопатії, інтерстиціальне захворювання легень/пневмоніт, порушення функції серця/серцева недостатність, подовження інтервалу QT і torsades de pointes, артеріальний тромбоз, венозний тромбоемболіт, тромботична мікроангіопатія, геморагічні ускладнення, перфорації та фістули шлунково-кишкового тракту, погіршення загоєння ран, гіпотиреозидизм, протенурія, пневмоторакс, інфекції з нейтропенією або без неї, ювенільна токсичність (у тварин), не можна призначати дітям до 2 років, слід запобігати вагітності. **Побічні ефекти.** **Дуже часто:** зниження апетиту (включаючи анорексію), дисгезія (включаючи агевзію та гіпogeзію), головний біль, артеріальна гіпертензія, діарея, нудота, блювання, біль у животі, зміна кольору волосся, висипання; алопеція; синдром долонно-підшоловкової еритродизестезії, протенурія, підвищена втомлюваність, підвищення рівнів аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази. **Часто:** нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія; гіпотиреозидизм, гіпofосфатемія, безсоння, запаморочення, ларгрія, парестезія, периферична сенсорна нейропатія, погіршення зору, венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневої тромбоз), припливи, прилив крові до обличчя (почервоніння обличчя), дистонія, носові кровотечі, кровоохаркання, диспное, диспнея, стоматит, метеоризм, здуття живота, сухість у роті, виразки ротової порожнини, порушення печінкової функції, гіпербілірубінемія, гепатотоксичність, гіполігеміація і депігментація шкіри, еритема, свербіж, сухість шкіри, гіпергідроз, малялія, м'язові спазми, артралгія, астеноія, запалення слизової оболонки, набряк (периферичний набряк, набряк очей, локалізований набряк і набряк обличчя), біль у грудях, зменшення маси тіла, підвищення рівнів креатиніну та білірубіну крові, зменшення кількості білих кров'яних клітин (включаючи зменшення рівня нейтрофілів і лейкоцитів), збільшення рівня ліпази крові, підвищення артеріального тиску крові, збільшення рівня тиреоїдних гормонів; збільшення рівня гамма-глутамілтрансферази, зменшення рівня магнію крові, аномальні печінкові проби. **Нечасто:** інфекції (з нейтропенією або без неї), інфекції ясен, інфекційний перитоніт, пухлинний біль, гіпомagneмія, гіпестезія, ішемічний інсульт, транзиторні ішемічні атаки, церебральний інфаркт, сонливість, відшарування/розрив сітківки, знебарвлення вій, дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія), брадикардія, інфаркт міокарда, шемія міокарда, поліморфна шлункова тахікардія типу «пірует» (torsade de pointes), кровотеча, гіпертонічний криз, легенева емболія, легенева кровотеча, пневмоторакс, ринорея, часті випорожнення, шлунково-кишкова кровотеча, ректальна кровотеча, анальна кровотеча, перфорація товстої кишки, кровотеча з ротової порожнини, фістула шлунково-кишкового тракту, блювання кров'ю, випорожнення з домішками крові, гемороїдальна кровотеча, перфорація клубової кишки, мелена, кровотеча зі стравоходу, панкреатит, ретроперитонеальна кровотеча, кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, жовтяниця, медикаментозно індуковане ураження печінки, печінкова недостатність, реакції фоточутливості, експлозивні висипання, порушення з боку нігтів, висипання везикулярні, висипання папульозні, висипання еритематозні, висипання генералізовані, висипання макулярні, висипання сверблячі, свербіж генералізований, еритема долонь, біль у скелетно-м'язовій системі, кровотеча з сечовивідних шляхів, меноррагія, метрорагія, вагінальна кровотеча, озноб, ураження слизової оболонки, зменшення рівня тромбоцитів, збільшення рівня сечовини крові, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, підвищення рівня амлазіа крові; зменшення рівня глюкози крові; підвищення діастолічного тиску крові, аномальні тести щитоподібної залози, підвищення систолічного тиску крові, підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня трансмаіназ. **Перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із повною інструкцією для медичного застосування препарату Вотрієнт™.**

Ця інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших заходів чи прямих передачі медичним і фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеному колу осіб, заборонено.

Матеріал підготовлено відповідно до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур групи компаній «Новартис». Реєстраційне посвідчення № UA/12035/01/01; UA/12035/01/02. Затверджено: наказ МОЗ № 295 від 20.03.2017 зі змінами, внесеними наказом МОЗ № 907 від 11.05.2018.

1. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. J Clin Oncol. 2014; 32 (14): 1412-1418. 2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Ann Oncol. 2014; 25 (suppl 3): iii49-iii56. 3. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU guidelines. Updated March 2016. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma>. 4. NCCN Guidelines for Kidney Cancer. V. 2. 2016 — Web Conference. <http://www.nccn.org>. 5. Інструкція з медичного застосування препарату Вотрієнт. 6. Sternberg C.N., Davis L.D., Mardak J. et al. J Clin Oncol. 2010; 28(6): 1061-1068. 7. Sternberg C.N., Hawkins R.E., Wagstaff J. et al. Eur J Cancer. 2013; 49(6): 1287-1296. 8. Motzer R.J., Hutson T.E., McCann L. et al. N Engl J Med. 2014. May 1; 370(18): 1769-1770. 9. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. N Engl J Med. 2013 Aug 22; 369(8): 722-731. 10. www.votrient.com.

Представництво компанії «Новартис Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т Степана Бандери, 28-А (літера Г)
Тел.: +38 (044) 389-39-30, факс: +38 (044) 389-39-33