

Литература

1. Братчиков О.И., Шумакова Е.А., Бабенко В.В. Отведение мочи после цистэктомии. Материалы конференции «Рак мочевого пузыря». Ростов на/Д 1998. с. 12—3.
2. Aaronson I.A., Sinclair-Smith C.C. Dysplasia of ureteric epithelium: A source of adenocarcinoma in ureterosigmoidostomy? *Z Kinderchir* 1984;39:364—7.
3. Cookson M.S., Herr H.W., Zhang Z.F. et al. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urology* 1997;158(1):62—7.
4. Kageyama S., Yoshiki T., Hamaguchi A. et al. Clinical analysis of bladder cancer patients treated by radical cystectomy. *Hinyokika-Kiyo* 1997;43(1):1—6.
5. Stewart M., Macrae F.A., Williams C.B. Neoplasia and ureterosigmoidostomy: A colonoscopy survey. *Br J Surg* 1982;69:414—6.
6. Zabbo A., Kay R. Ureterosigmoidostomy and bladder exstrophy: A long-term follow-up. *J Urol* 1986;136:396—8.
7. Austen M., Kalble T. Secondary malignancies in different forms of urinary diversion using isolated gut. *J Urol* 2004;172:831—8.
8. Filmer R.B. Malignant tumors arising in bladder augmentations and ileal and colon conduits. *Soc Pediatr Urol Newslett* 1986.
9. Aaronson I.A., Constantinides C.G., Sallie L.P., Sinclair-Smith C.C. Pathogenesis of adenocarcinoma complicating ureterosigmoidostomy: Experimental observations. *Urology* 1989;29:538—43.

Опыт применения препарата Сутент у больных метастатическим почечно-клеточным раком: отдаленные результаты лечения

Г.Ю. Харкевич, И.Е. Синельников, В.Ю. Буйденко, И.В. Самойленко, Л.В. Демидов

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Галина Юрьевна Харкевич gkharkevich@mail.ru

За последние несколько лет произошли кардинальные изменения в стандартах лечения метастатического рака почки (РП), связанные с регистрацией целого ряда новых таргетных препаратов, таких как ингибиторы рецепторных тирозинкиназ (сунитиниб, сорафениб) и киназ мишени рапамицина млекопитающих (темсиrolimus, эверолимус), моноклональное антитело, связывающее васкулярно-эндотелиальный фактор роста (бевацизумаб). Это привело к формированию нового взгляда на метастатический почечно-клеточный рак (мПКР) как на хроническое заболевание, требующее длительного постоянного лечения.

На сегодняшний день в литературе широко обсуждаются результаты международных клинических исследований эффективности таргетных препаратов в лечении мПКР, однако по объективным причинам российский опыт практического использования этих лекарственных средств ограничен. Мы представляем собственные данные по применению одного из ингибиторов тирозинкиназ — препарата сунитиниб (Сутент) у больных мПКР, которые были включены нами в международный протокол с расширенными критериями включения. Данное исследование было проведено фармацевтической компанией «Пфайзер» (разработчик и производитель препарата Сутент) в 2005—2007 гг., а его результаты опубликованы в 2009 г. в журнале «Ланцет» [1]. Основная цель программы — обеспечение широкого доступа к препарату пациентов с мПКР, которые не соответствовали критериям включения ранее проводимых исследований, однако могли получить преимущество от назначения Сутен-

та. Разрешалось включение больных мПКР с любым гистологическим типом опухоли (светлоклеточный, папиллярный, хромофобный) независимо от локализации метастазов и наличия или отсутствия предшествующего лечения. К основным критериям исключения отнесены наличие тяжелой сопутствующей патологии и предшествующая терапия Сутентом. К декабрю 2007 г. в программу были включены 4564 больных из 52 стран мира, что на сегодняшний день является самым крупным опытом применения таргетной терапии у этой категории больных.

В отделении биотерапии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с января по октябрь 2006 г. в исследование были включены 18 больных мПКР, 16 из которых получили по крайней мере 1 курс лечения и вошли в настоящий анализ. Средний возраст пациентов составил 59 лет.

Краткая характеристика пациентов представлена в таблице.

Из представленных в таблице данных видно, что большинство пациентов имели промежуточный прогноз, ≥ 2 зон поражения, в том числе печень, кости, головной мозг, и получали Сутент уже во 2-й линии после прогрессирования на фоне применения цитокинов и/или химиотерапии. Очевидно, что такие больные представляют довольно сложную для лечения группу.

Последний анализ данных был проведен в декабре 2009 г. На тот момент были живы 7 больных, у 6 из которых достигнуты объективные ответы (ОО). Трое из этих 7 пациентов продолжают получать лечение по

протоколу. Среднее число проведенных курсов терапии на 1 пациента — 15 (в диапазоне от 1 до 34). Частота достижения ОО в нашей выборке составила 44% ($n=7$), в том числе полный ответ (ПО) зарегистрирован у 3 больных. Медиана времени до наступления ОО оказалась равной 2,8 мес, а медиана его продолжительности — 18 мес. При этом следует отметить, что у 2 из 7 больных с ОО (1 — с полным и 1 — с частичным — ЧО — ответами) прогрессирование заболевания развилось через 5 и 2 мес соответственно после отмены Сутента в связи с возникновением нежелательных явлений. ПО регистрировали значительно позднее — медиана времени до их наступления составила 33 мес. Создается впечатление, что для достижения полного ответа необходим длительный прием препарата на фоне стабилизации заболевания (СЗ) или ЧО. Все пациенты, достигшие ПО, получали Сутент в полной дозе (50 мг ежедневно, 4 нед лечения/2 нед перерыва), что также, по-видимому, является важным условием реализации ПО. Отмена препарата даже при наступлении ПО может привести к прогрессированию заболевания, что объясняется механизмом действия этой группы лекарственных средств [2].

СЗ отмечена у 7 пациентов, ее длительность в среднем составила 10,5 мес. Таким образом, при проведении терапии Сутентом контроль над заболеванием (ПО+ЧО+СЗ) был установлен у 14 (87,5%) больных и лишь 2 из 16 пациентов не ответили на лечение. Наши данные подтверждают высокую эффективность препарата при мПКР как в 1-й, так и во 2-й линиях, что было показано в ряде крупных международных исследований [3–5].

Важное (с практической точки зрения) преимущество Сутента выявлено при анализе продолжительности жизни. Так, медиана выживаемости без прогрессирования у наших больных оказалась равной 19 мес (рис. 1), общей выживаемости — 37 (рис. 2), что значительно превысило среднестатистический (до недавнего времени) показатель 12–14 мес для этой категории пациентов [6]. Несмотря на небольшое число наблюдений в выборке, мы рассчитали также 1-, 2- и 3-летнюю выживаемость, которая составила 81, 63 и 43% соответственно. Таким образом, 3 года пережили 7 из 16 пациентов.

Не менее важным аспектом терапии является безопасность и переносимость лечения. На сегодняшний день спектр побочных эффектов Сутента, так же как и других таргетных препаратов, хорошо изучен, хотя природа некоторых из них (артериальная гипертензия, гипотиреоз) недостаточно ясна [7]. У наших больных наиболее распространенными клинически значимыми побочными эффектами лечения были слабость, ладонно-подошвенный синдром, артериальная гипертензия. Снижение дозы препарата в связи с развитием токсических проявлений проведено у 9 из 16 пациентов. Показатели токсичности у больных оказались выше тех, которые были приведены для исследования с расширенными критериями включения в целом [1]. Возможно, это связано с нашим недостаточным опытом по выявлению и контролю побочных эффектов таргетных препаратов в начале исследования.

При анализе причин прекращения лечения обращает на себя внимание то, что не всегда удается установить четкую причинную связь между приемом препарата и возникновением того или иного нежелательного явления. У 10 пациентов лечение было оста-

Характеристика больных

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Общее число	16	100
Мужчины	14	87,5
Статус ECOG:		
0–1	14	87,5
2	2	12,5
Предшествующая нефрэктомия	16	100
Тип ПКР:		
светлоклеточный	11	68,8
смешанный со светлоклеточным компонентом	5	31,3
Предшествующее системное лечение	12	75
Применение Сутента в 1-й линии терапии	4	25
≥2 зон поражения	11	68,8
Метастазы:		
в головной мозг*	2	12,5
в кости	6	37,5
Прогноз:**		
благоприятный	0	0
промежуточный	14	87,5
неблагоприятный	2	12,5

* У 1 пациента метастазы в головной мозг были удалены хирургически до начала лечения по протоколу. **Согласно критериям MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center). Факторы неблагоприятного прогноза: ECOG ≥ 2; низкий уровень гемоглобина; повышенный уровень кальция; повышенный уровень лактатдегидрогеназы; интервал от момента установления диагноза до начала системной терапии < 12 мес; поражение ≥ 2 органов или систем. Прогноз классифицируется как благоприятный, промежуточный или неблагоприятный при наличии 0, 1–2 и > 2 факторов соответственно.

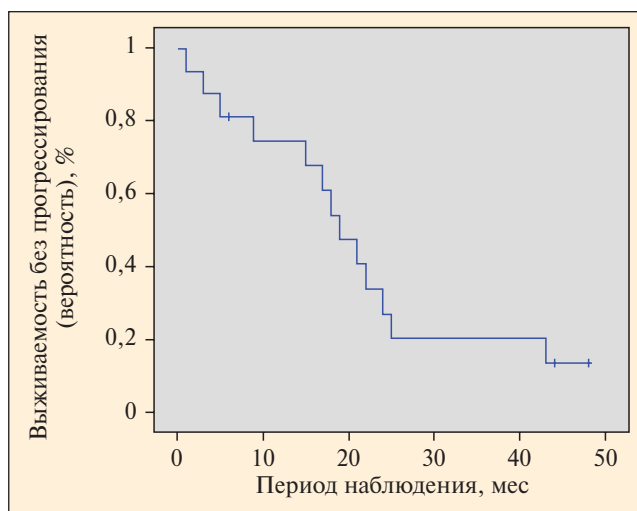


Рис. 1. Кривая выживаемости без прогрессирования по методу Каплана — Майера

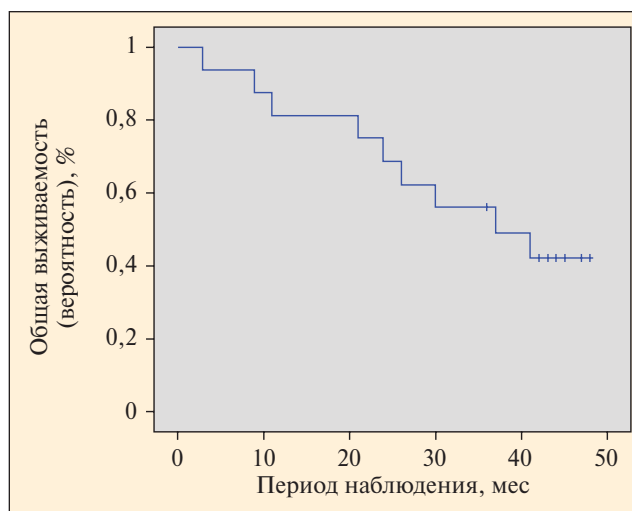


Рис. 2. Кривая общей выживаемости пациентов по методу Каплана — Майера

новлено в связи с прогрессированием заболевания. В 3 случаях необходимость прекращения терапии формально по временному фактору связана с возникновением нежелательных эффектов при приеме Сутента (острая задержка мочи на фоне развития нефролитиаза, асептический некроз головки бедренной кости, желудочно-кишечное кровотечение — ЖКК). Однако во всех этих случаях невозможно полностью исключить и другие, не связанные с лечением, причины. Два из указанных случаев описаны ниже.

Далее приведено несколько клинических наблюдений, которые показались нам наиболее интересными.

Пациент К., 1953 г. рождения

В 1993 г. больному выполнена радикальная нефрэктомия слева по поводу светлоклеточного РП I стадии. При последующем наблюдении, через 10 лет с момента проведения операции, в 2003 г. выявлено прогрессирование заболевания в виде появления метастазов в толстую кишку и поджелудочную железу. 1 июля 2003 г. пациент прооперирован в объеме гемиколэктомии справа и резекции поджелудочной железы, гистологически верифицированы метастазы светлоклеточного ПКР. Наблюдение было продолжено, и в марте 2005 г. у пациента обнаружен метастаз ПКР в области правой лопаточной кости. По месту жительства была предпринята попытка хирургического лечения, однако после операции отмечен продолженный рост опухоли. В период с апреля по декабрь 2005 г. на базе отделения биотерапии РОНЦ РАМН больному было проведено несколько курсов иммунотерапии препаратами интерферона- α (ИФН- α) и интерлейкина-2, в декабре 2005 г. выявлено дальнейшее прогрессирование заболевания: продолженный рост опухоли в области правой лопаточной кости, появление метастазов в забрюшинных лимфоузлах (ЛУ).

В январе 2006 г. начата терапия в рамках протокола. На фоне приема Сутента в марте 2006 г. отмечен ЧО в виде значительного уменьшения опухолевой массы, который продолжался до октября 2008 г., когда был зафиксирован ПО на проводимую терапию: регрессия мягкотканного компонента метастаза в области правой лопаточной кости, репарация костного компонента, регрессия забрюшинных ЛУ.

Пациент продолжает лечение Сутентом в полной дозе, в настоящее время ему проводится 35-й курс терапии. Длительность ОО составляет 45,5 мес. Из нежелательных явлений в процессе лечения отмечены эпизоды лейкопении II степени, диареи I степени, ладонно-подошвенный синдром I степени, не потребовавшие редукции дозы препарата.

Пациент Т., 1947 г. рождения

В марте 2006 г. больному выполнена паллиативная нефрэктомия слева (гистологически выявлен светлоклеточный ПКР). В апреле того же года проведено хирургическое удаление метастазов в головном мозге. В мае 2006 г. пациент был включен в исследование в связи с наличием метастатических очагов болезни в легких и ЛУ средостения. На фоне лечения определялась длительная стабилизация процесса, и лишь в мае 2009 г., после проведения 26 курсов терапии, у пациента зафиксирован ЧО. Следует отметить хорошую переносимость Сутента у этого больного: на фоне полной дозы препарата у него практически не было зарегистрировано никаких побочных эффектов, кроме развития транзиторной гипертензии I—II степени. Являясь врачом-хирургом, пациент по настоящее время сохраняет полную работоспособность на протяжении всего лечения.

В конце октября 2009 г. у больного был достигнут ПО — при выполнении компьютерной томографии (КТ) органов грудной, брюшной полости и головного мозга патологических очагов не определялось. На дан-

ном этапе пациент продолжает получать Сутент в дозе 50 мг/сут, длительность ОО составляет 41 мес.

Пациент Г., 1953 г. рождения

В марте 2006 г. больной перенес паллиативную нефрэктомия по поводу РП. Одновременно выявлено множественное поражение левого легкого и плевры. В апреле 2006 г. пациент был включен в исследование и начал прием Сутента в качестве 1-й линии терапии. На фоне лечения в течение года у него сохранялась СЗ с положительной динамикой (рис. 3), а в июне 2007 г. зарегистрирован ПО.

По согласованию со спонсором исследования было принято решение о дальнейшем продолжении терапии. Пациент также хорошо переносил лечение без необходимости снижения дозы препарата. В декабре 2008 г. на фоне лечения Сутентом и сохраняющегося ПО у больного возникла острая задержка мочи в связи с развитием нефролитиаза единственной почки, хотя ранее камни в почке не определялись. Это состояние потребовало госпитализации пациента в стационар урологического профиля и последующего длительного его лечения, в связи с чем прием Сутента был прекращен.

Через 5 мес после отмены препарата отмечено прогрессирование заболевания: появились метастазы в костях и легких. В настоящее время пациент, уже получивший значимую пользу от таргетной терапии

1-й линии, проходит скрининг для участия в клиническом исследовании 2-й линии лечения.

Пациент Е., 1963 г. рождения

В марте 2001 г. больному выполнена радикальная нефрэктомия слева по поводу РП II стадии, гистологически верифицирован светлоклеточный рак. В период с 2001 по 2004 г. признаков прогрессирования у пациента не было. В течение 2004 г. на фоне тромбоза глубоких вен правой нижней конечности больной перенес несколько эпизодов тромбэмболии легочной артерии (ТЭЛА), в связи с чем в декабре 2004 г. ему был установлен кава-фильтр и назначен Фраксипарин. Тогда же, в декабре 2004 г., у пациента обнаружили рецидив в ложе удаленной почки, было выполнено иссечение рецидива с резекцией поджелудочной железы и спленэктомией. Дополнительного лечения не назначали.

В мае 2006 г. отмечено прогрессирование заболевания в виде появления метастазов в легких и правом надпочечнике, в связи с чем проведено 2 курса химиотерапии Кселодой и ИФН-α. На фоне терапии развились метастазы в печень.

Особенностью данного случая является наличие выраженной сопутствующей патологии, обычно нехарактерной для лиц молодого возраста: посттромбофлебитический синдром правой нижней конечности; состояние после ТЭЛА; хроническое легочное сердце с недостаточностью кровообращения

II степени; хроническая обструктивная болезнь легких, сопровождаемая дыхательной недостаточностью II степени; гипертоническая болезнь; ожирение III степени. В качестве сопутствующего лечения больной получал низкомолекулярные гепарины (Фраксипарин), ему проводилась терапия артериальной (Норваск) и легочной (Ревацио) гипертензии. С учетом отсутствия альтернатив лечения и хорошего общего самочувствия в августе 2006 г. в рамках протокола пациент начал прием Сутента.

На фоне лечения препаратом в период с октября 2006 по март 2008 г. отмечена СЗ с выраженной положительной динамикой в виде уменьшения размеров всех описанных метастатических поражений (рис. 4). Общее состояние пациента оставалось удовлетворительным, из побочных явлений имели место гиперлипидемия, по поводу которой проводилось лечение статинами, и характерное для Сутента изменение окраски бровей и ресниц.

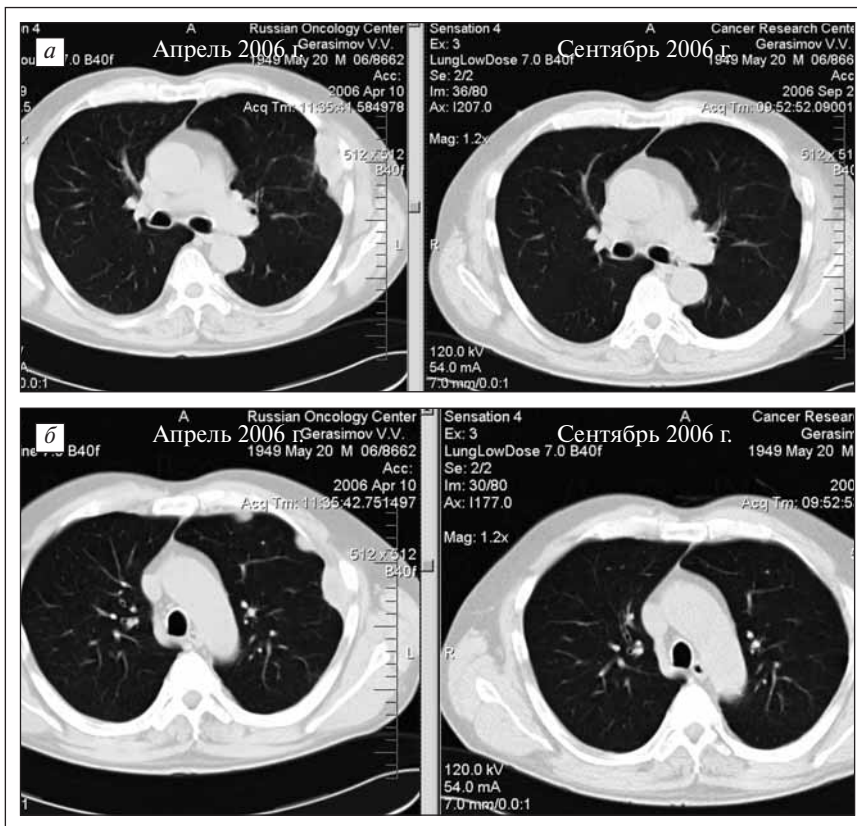


Рис. 3. Пациент Г., ответ на лечение сунитинибом. Развитие метастазов в плевру

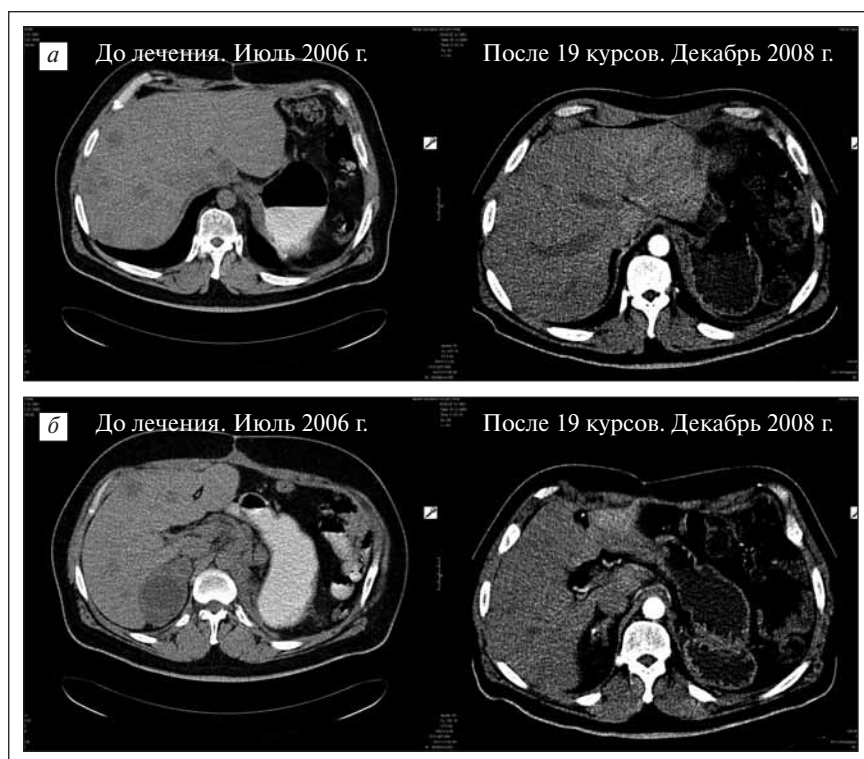


Рис. 4. Пациент Е., ответ на лечение сунитинибом.
Развитие метастазов: а — в печень; б — в правый надпочечник

В марте 2008 г. зафиксировано прогрессирование заболевания в виде появления костных метастазов. С учетом наличия смешанной динамики ответа на лечение и его хорошей переносимости было принято решение продолжить терапию Сутентом.

В январе 2009 г. пациент перенес тяжелую пневмонию, которая значительно ухудшила его состояние. Лечение Сутентом было временно приостановлено. В связи с возникновением болевого синдрома, вызванного наличием метастазов в кости, больному назначен прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

В конце января после разрешения пневмонии была предпринята попытка возобновления лечения Сутентом, однако 1 февраля у пациента возникло ЖКК, которое продолжалось при проведении консервативной терапии и привело к смерти больного 5 февраля 2009 г. При анализе этого случая следует отметить, что не-

смотря на то что весьма вероятно наличие связи между приемом Сутента и возникновением ЖКК, нельзя исключать и влияние других предрасполагающих факторов (прием НПВП, массивная антибактериальная терапия, антикоагулянтная терапия во время нахождения в стационаре по поводу пневмонии). Тем не менее, несмотря на неблагоприятный исход, этот пациент в период с августа 2006 по декабрь 2008 г. получил 20 курсов лечения Сутентом, что позволило ему прожить 2,5 года при наличии в анамнезе диссеминированного ПКР и серьезных сопутствующих заболеваний. Данный случай также свидетельствует о необходимости осуществления тщательного мониторинга и коррекции побочных эффектов, контроля сопутствующей терапии, особенно у пациентов сотягощенным общесоматическим анамнезом.

В нашем наблюдении убедительно показано чрезвычайно

важное не только научное, но и практическое значение современных клинических исследований, открывающих онкологическим пациентам доступ к эффективным инновационным препаратам. Необходимо также подчеркнуть, что сегодня успех лечения онкологического заболевания возможен при активном участии не только лечащего врача, владеющего полной информацией об эффективности и токсичности новых противоопухолевых препаратов, но и пациента, который должен понимать природу своего заболевания, преимущества лечения и особенности его переносимости. И хотя при мПКР ни один из таргетных препаратов не является универсальным и эффективным для всех больных, внедрение Сутента в общую онкологическую практику может изменить судьбу значительной части пациентов, предоставив им возможность осуществления длительного контроля над заболеванием.

Литература

1. Gore M.T., Szczylik C., Porta C. et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009;10:757—63.
2. Faivre S., Demetri G., Sargent W. et al. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. *Natur Rev* 2007;6:734—44.
3. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus Interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115—24.
4. Motzer R.J., Hutson T.E., 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.
5. Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:2516—24.
6. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J. et al. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74—108.
7. Kollmannsberger C., Soulieres D., Wong R. et al. Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of side effects. *Can Urol Assoc J* 2007;1:41—54.