

Клинический опыт применения препарата сорафениб у пациентов с распространенным раком почки

А.В. Зырянов, В.Н. Ошепков, Л.А. Бурханова

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54

Контакты: Лилия Адиповна Бурханова lilya8913@mail.ru

В эру таргетной терапии внимание исследователей сосредоточилось на роли неoadъювантной таргетной терапии в лечении больных. К ее преимуществам при распространенном почечно-клеточном раке относят: выявление пациентов с первично-рефрактерными опухолями, уменьшение размеров опухолей, быстрое начало системной терапии. Сорафениб — один из исследованных и подходящих для неoadъювантной таргетной терапии препаратов. Его применение, по нашему мнению, сможет существенно улучшить результаты лечения больных почечно-клеточным раком и имеет потенциал изменить существующую клиническую практику. В статье описаны 3 клинических наблюдения за пациентами с распространенным раком почки, получавших лечение препаратом сорафениб в неoadъювантном режиме в рамках международного клинического исследования SANE.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, паллиативная нефрэктомия, сорафениб, неoadъювантная таргетная терапия

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-124-127

Clinical experience in using sorafenib in patients with advanced kidney cancer

A.V. Zyryanov, V.N. Oshchepkov, L.A. Burkhanova

Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen' 625023, Russia

In the era of targeted therapy, the attention of researchers is focused on the role of neoadjuvant targeted therapy in the treatment of patients with renal cell carcinoma. The advantages of neoadjuvant therapy for advanced renal cell carcinoma include: detection of patients with primary refractory tumors, recurring tumors, simple onset of systemic therapy. One of the most popular and suitable for neoadjuvant targeted therapy is sorafenib. The use of this drug, in our opinion, can significantly improve the results of treatment of such patients. The article describes the description of 3 clinical observations of a widespread cancer of the kidneys treated in a somatic mode in the neoadjuvant mode. Range of therapeutic effects from progressive diseases to stabilization.

Key words: renal cell carcinoma, palliative nephrectomy, sorafenib, neoadjuvant targeted therapy

Введение

В общей структуре онкологических заболеваний в России злокачественные новообразования почек являются наиболее частыми опухолями. Около 95 % всех случаев рака почки представлены почечно-клеточными карциномами, остальные 5 % — опухолями почечной лоханки и мочеточника. В России в 2015 г. зарегистрировано 22 846 новых случаев заболевания почечно-клеточным раком (ПКР). От данной патологии в России в 2015 г. умерли 5302 человека [1, 2]. Известно, что почечно-клеточная карцинома представляет собой гетерогенную группу опухолей эпителия почечных канальцев. Выделяют следующие ее морфологические типы: светлоклеточную (75 % всех случаев), папиллярную (15 %) и хромофобную (5 %) карциномы, а также редкие формы и неклассифицируемые варианты (суммарно около 5 %). По данным литературы, отдаленные метастазы выявляют приблизительно у трети больных раком почки на момент установки диагноза. Еще у 50 %

пациентов с первичным локализованным и местно-распространенным ПКР после хирургического вмешательства в дальнейшем развивается диссеминация опухолевого процесса. На момент начала лечения у трети больных раком почки с отдаленными метастазами имеются жизнеугрожающие клинические проявления первичной опухоли, у 16 % диагностируется опухолевый венозный тромбоз, у 29 % — регионарные метастазы. Наиболее распространенными локализациями метастатического поражения являются легкие (60 %), кости (30 %), надпочечник (12 %) и печень (9 %) [3]. Лечение метастатических форм рака почки осложнено низкой эффективностью стандартной химиотерапии и иммунотерапии интерлейкином. Основной подход к лечению распространенного рака почки — таргетная терапия антиангиогенными препаратами и ингибиторами мишени рапамицина млекопитающих. Паллиативная нефрэктомия, долгие годы являвшаяся стандартом лечения пациентов с диссеминированным раком почки,

не оставляет своих позиций и после коренного пересмотра режимов системной терапии этого заболевания. К положительным моментам удаления первичной опухоли можно отнести уменьшение интенсивности клинических симптомов и профилактику осложнений. Однако наиболее очевидное преимущество — улучшение результатов системной терапии после паллиативной нефрэктомии. Внимание многих исследователей сосредоточилось на роли неоадьювантной таргетной терапии в лечении больных диссеминированным ПКР. Отмечено, что использование индукционной терапии в сочетании с хирургическим удалением опухоли снижает риск возникновения местного рецидива заболевания. Первым зарегистрированным в мире таргетным препаратом в лечении метастатического ПКР стал сорафениб.

Сорафениб является мультикиназным ингибитором. Показано, что препарат подавляет многочисленные внутриклеточные киназы (с-CRAF, BRAF и мутантную BRAF) и киназы, расположенные на поверхности клетки (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR-β) [4]. Безопасность и эффективность этого лекарственного средства в качестве предоперационной неоадьювантной терапии оценили С.Л. Cowey и соавт. в одном из первых проспективных рандомизированных исследований. По мнению авторов, применение сорафениба в качестве неоадьювантной таргетной терапии возможно и безопасно, однако необходимо проведение проспективных исследований, направленных на оценку частоты прогрессирования и выживаемости больных [5]. К преимуществам неоадьювантной таргетной терапии можно отнести: незамедлительную системную терапию, выявление пациентов с первично-рефрактерными опухолями, уменьшение размеров первичных опухолей, вероятность выполнения органосохраняющего лечения. Недостатки неоадьювантной таргетной терапии связаны с возможным влиянием отсроченности нефрэктомии в ответ на системное лечение и прогрессированием заболевания в перерыве между окончанием терапии и выполнением операции.

Цель работы — анализ собственного клинического опыта применения препарата сорафениб в неоадьювантном режиме у пациентов с распространенным раком почки, полученного в рамках международного клинического исследования SANE.

Материалы и методы

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании SANE, соответствовали критериям включения, имели верифицированный диагноз распространенного рака почки хотя бы с 1 опухолевым очагом, поддающимся измерению при мультиспиральной компьютерной рентгеновской томографии (МСКРТ). Проводили оценку основных факторов прогноза

метастатического ПКР согласно модели MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center). Определяли следующие признаки: интервал от постановки диагноза до начала системной терапии <12 мес, уровень альбуминкорректированного кальция сыворотки >2,5 ммоль/л, уровень гемоглобина менее нормы, уровень лактатдегидрогеназы более чем в 1,5 раза превышающий норму, статус по шкале Карновского <70, метастатическое поражение >1 органа, каждому из которых присваивается 1 балл. По сумме баллов судили о прогнозе для конкретного пациента. Также оценивали степень ядерной градации по Фурману [6]. При I степени ядра округлые, около 10 мкм в диаметре, правильной формы, ядрышки не определяются. Для II степени характерны неправильные контуры ядер с большим (около 15 мкм) диаметром; определяются ядрышки. При III степени наблюдается умеренная или выраженная неравномерность контуров ядер, их диаметр еще больше (около 20 мкм); определяются крупные ядрышки. При IV степени ядра примерно такие же, как при III степени, но часто мультилобулярные, уродливые, с крупными зернами или глыбками хроматина. После проведения 3 неоадьювантных курсов таргетной терапии пациентам показано выполнение паллиативной нефрэктомии с последующим приемом сорафениба до момента прогрессирования заболевания. Препарат отменяли либо его дозу уменьшали при развитии клинически значимых гематологических и других неблагоприятных событий, которые считали связанными с приемом сорафениба, что устанавливалось с помощью NCI CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) версии 4.0. В таких случаях дозы сокращали до 400 мг/сут. Если побочные эффекты уменьшались до I-го класса или менее, доза могла быть увеличена до прежнего уровня на усмотрение исследователя. Оценку эффективности осуществляли через 90 дней. Интерпретацию результатов проводили по системе RECIST 1.1.

Клинический случай 1

Больная А., 35 лет. В ноябре 2015 г. был установлен клинический диагноз: рак правой почки, метастазы в забрюшинные лимфатические узлы, печень, сТ3аН1М1 (her.), IV стадия. При МСКРТ в том же месяце была визуализирована опухоль правой почки с метастатическим поражением печени и ее ворот, а также лимфатических узлов забрюшинного пространства, помимо этого констатированы асцит и гепатомегалии (рис. 1а). Под ультразвуковым контролем была выполнена пункционная биопсия правой почки, в результате которой подтвержден диагноз ПКР.

С декабря 2015 г. пациентка включена в клиническое исследование, в рамках которого получала лечение препаратом сорафениб в дозе 800 мг/сут в неоадьювантном режиме. Согласно шкале MSKCC больная была

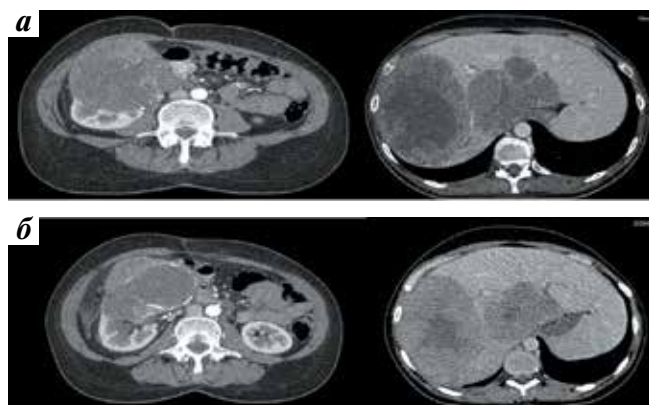


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная рентгеновская томография: а – опухоль правой почки с метастатическим поражением печени и ее ворот; б – после 3 курсов терапии сорафенибом

Fig. 1. Spiral computed X-ray tomography: a – tumor of the right kidney with metastatic lesions in the liver and porta hepatis; б – after 3 courses of sorafenib therapy

отнесена в группу неблагоприятного прогноза. Сумма таргетных опухолевых очагов на момент включения составляла 249 мм. На фоне проводимой терапии в течение 90 дней отмечена стабилизация опухолевых очагов (рис. 1б). Нежелательных явлений на фоне лечения не наблюдалось.

В апреле 2016 г. выполнена паллиативная нефрэктомия с лимфаденэктомией. В ходе операции обнаружено: в брюшной полости асцит объемом до 500 мл, в печени в обеих долях 2 метастаза размером до 15 см. Почка справа представлена опухолевым конгломератом размером до 15 см, масса увеличенных плотных лимфатических узлов была расположена парааортально, межаортокавально, а также в воротах печени, размером от 2 до 7 см в диаметре. Правая почечная артерия была перевязана в межаортокавальном промежутке. После этого почку мобилизовали вместе с паранефрием и лимфатическими узлами и выполнили нефрэктомия. Вторым этапом удалили все видимые мобильные лимфатические узлы. Послеоперационный период протекал без особенностей, дренаж был удален в стандартные сроки. Морфологическое заключение констатировало картину ПКР светлоклеточного типа с инвазивным ростом в окружающую почечную ткань, капсулу почки и инвазией в окружающую жировую клетчатку до 3 мм, с III–IV степенью дифференцировки по Фурману. Также выявлено тотальное метастатическое поражение 4 из 11 лимфатических узлов. Длительность лечения составила 4 мес.

Клинический случай 2

Больной М., 66 лет. Клинически диагноз: рак левой почки, сТ3аN1M1 (pult.), IV стадия. По данным МСКРТ от декабря 2015 г. определялись метастазы в легкие, опухоль левой почки размером 90 × 60 × 105 мм, инфильтрация в паранефральной клетчатке, расширения левой

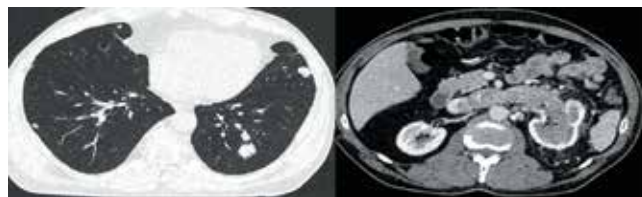


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная рентгеновская томография: метастазы в легкие, опухоль левой почки размером 90 × 60 × 105 мм, тромбоз левой почечной вены и нижней полой вены

Fig. 2. Spiral computed X-ray tomography: metastases in the lungs, tumor of the left kidney 90 × 60 × 105 mm in size, thrombosis of the left renal vein and inferior vena cava

почечной вены и нижней полой вены за счет тромбоза (рис. 2).

С декабря 2015 г. пациент был включен в клиническое исследование SANE. Сумма целевых очагов на момент исследования составляла 522 мм. На фоне проводимого лечения у больного диагностированы симптомы ладонно-подошвенной эритродизестезии II степени. Были даны рекомендации по лечению и проведена редукция дозы препарата до 400 мг/сут в сутки. Для купирования симптомов ладонно-подошвенной эритродизестезии назначено наружное лечение. На фоне проводимой терапии в течение 90 дней отмечалась стабилизация маркерных очагов. За 2 недели до оперативного вмешательства прием сорафениба был отменен.

В марте 2016 г. больному выполнена паллиативная нефрадренэктомия с одновременной резекцией нижней полой вены. При исследовании материала выявлена морфологическая картина ПКР светлоклеточного типа. С апреля 2016 г. был возобновлен прием сорафениба в дозе 400 мг/сут, которую пациент получает по настоящее время.

Клинический случай 3

Больной К., 60 лет. Клинически диагноз: рак левой почки, метастатическое поражение легких и поясничного отдела позвоночника L2–L5 крестец, IV стадия. В мае 2015 г. при проведении МСКРТ в верхнем сегменте левой почки выявлено образование размером 84 × 112 × 85 мм с неровными контурами. Помимо этого в боковой массе крестца слева визуализирован очаг деструкции размером 54 × 59 мм с мягкотканым компонентом. С симптоматической целью была проведена лучевая терапия на очаги поражения костного скелета из 5 фракций по 5 Гр (суммарная очаговая доза 40 изоГр).

Поскольку пациент полностью соответствовал критериям включения в исследование SANE, с декабря 2015 г. в рамках данного протокола он начал получать лечение препаратом сорафениб в дозе 800 мг/сут в неoadъювантном режиме. По шкале MSKCC больной был отнесен в группу неблагоприятного прогноза. Сумма измерений таргетных опухолевых очагов на момент включения составляла 2740 мм. На фоне проводимой терапии

в течении 3 мес отмечено прогрессирование целевых очагов. Нежелательных явлений не наблюдалось. В связи с прогрессированием на фоне лечения сорафенибом пациенту была предложена терапия 2-й линии т-TOR-ингибитором (эверолимус в дозе 5 мг/сут). Решено воздержаться от операции из-за прогрессирования процесса.

Заключение

Наш скромный опыт использования препарата сорафениб в неoadъювантном режиме у 3 пациентов с распространенным ПКР соответствует данным, опубликованным в мировой литературе. Сорафениб продемонстрировал эффективность применения у 2 пациентов, у которых наблюдалась стабилизация

злокачественного процесса длительностью более 6 мес, в 1 случае отмечено прогрессирование. Побочные эффекты были обратимыми и хорошо управлялись благодаря возможности корректировать дозу препарата и назначению сопутствующей терапии. Таким образом, неoadъювантная таргетная терапия у больных местно-распространенным ПКР оправдана и хорошо переносится, а хирургическое лечение после нее безопасно. Наш положительный опыт свидетельствует о способности неoadъювантной таргетной терапии препаратом сорафениб к изменению парадигмы общепринятой клинической практики ведения больных местно-распространенным ПКР и существенно увеличить продолжительность жизни пациентов этой группы при удовлетворительном качестве жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and fatality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. Зырянов А.В., Федоров Н.М., Зотов П.Б., Ощепков В.Н. Анализ показателей заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований населения Тюменской области. Академический журнал Западной Сибири 2016;12(3): 86–8. [Zyryanov A.V., Fedorov N.M., Zotov P.B., Oshchepkov V.N. Cancer incidence and mortality in the Tyumen Region. Akademicheskij zhurnal Zapadnoy Sibiri = Academic Journal Siberia 2016;12(3):86–8. (In Russ.)].
3. Волкова М.И., Климов А.В., Черняев В.А. Паллиативная нефрэктомия: все ли больные нуждаются в операции? Злокачественные опухоли 2016;(4, спецвыпуск 1):115–8. [Volkova M.I., Klimov A.V., Chernyaev V.A. Palliative nephrectomy: do all patients require the surgery? Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2016;(4, special edition 1):115–8. (In Russ.)].
4. Wilhelm S.M., Carter C., Tang L. et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. Cancer Res 2004;64(19):7099–109. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1443. PMID: 15466206.
5. Cowey C.L., Amin C., Pruthi R.S. et al. Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2010;28(9):1502–7. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.7759. PMID: 20159822.
6. Fuhrman S.A., Lasky L.S., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982;6(7):655–63. PMID: 7180965.