
АНАЛИЗ ОСЛОЖНЕНИЙ, ВОЗНИКАЮЩИХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПОЧКИ СУНИТИНИБОМ, И ИХ КОРРЕКЦИЯ

А.А. Клименко, С.А. Иванов

Отделение лаборатории урологии и андрологии хирургического отдела
Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России
ул. Профсоюзная, 86, Москва, Россия, 117997

Приведены собственные наблюдения лечения больных распространенным раком почки. В качестве лечения применяется сунитиниб — препарат группы блокаторов ангиогенеза и ингибиторов тирозинкиназ. Терапия проведена 44 пациентам, имеющим отдаленные метастазы рака почки. В ходе лечения в группе благоприятного и промежуточного прогноза ($n = 44$) безрецидивная выживаемость составила 13 месяцев, общая выживаемость — 22 месяца. Проанализированы все осложнения, связанные с применением сунитиниба. Результаты лечения позволяют рекомендовать применение сунитиниба для лечения больных метастатическим раком почки со своевременной профилактикой осложнений данного лечения.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, ангиогенез, таргетная терапия, нежелательные явления.

Ангиогенез является одним из ключевых патогенетических механизмов роста злокачественного новообразования и диссеминации опухолевого процесса, в связи с чем одними из основных целей противоопухолевой таргетной терапии являются внутриклеточные мишени, вовлеченные в процесс стимуляции ангиогенеза и опухолевого роста. В настоящее время разработано несколько препаратов, влияющих на разные внутриклеточные мишени, относящиеся к патогенетическому пути, связанному с инактивацией гена VHL.

Мишени таргетных препаратов неспецифичны. Они определяются в нормальных клетках и тканях организма, обеспечивая их физиологические функции (рост, дифференцировку, репарацию и т.д.). Таким образом, токсический спектр целенаправленной терапии определяется механизмом действия и распределением препарата в организме, дозой и длительностью его применения, а также временем полужизни лекарственного средства. Побочные реакции наблюдаются со стороны сердечно-сосудистой системы (изменение артериального давления, тромбозы, нарушения в электрокардиограмме, аритмии, мио- или перикардиты, инфаркт миокарда, кардиомиопатия, сердечная недостаточность (чаще левожелудочковая); дыхательной системы (двусторонние инфильтраты в легких, интерстициальный пневмонит, облитерирующий бронхиолит); мочевыделительной системы (протеинурия, микроангиопатия, нефротический синдром, почечная недостаточность); желудочно-кишечного тракта (диарея, мукозиты, перфорации, фистулы); центральной нервной системы (синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии); со стороны эндокринных желез (гипопаратиреозидизм); костного мозга; кожи (ладонно-подошвенный синдром, сыпь) [2]. Поэтому раннее и особенно отсроченное (на фоне длительного приема препарата) развитие осложнений терапии представляет огромное значение.

Сунитиниб — таблетированный ингибитор тирозинкиназ, который воздействует на все известные виды рецепторов к PDGF и VEGF (VEGFRs, PDGFR-а,

PDGFR- β , c-KIT и FLT-3), участвующих в процессе роста опухоли, патологическом ангиогенезе и метастазировании. Препарат был одобрен в Европе с 2007 года в качестве первой и второй линий терапии распространенного рака почки и в настоящее время рекомендован и активно применяется в повседневной практике при лечении больных с благоприятным и промежуточным прогнозом заболевания по критериям MSKCC [5—7]. Побочные эффекты и осложнения, вызываемые сунитинибом, нередко требуют коррекции дозы или даже отмены препарата, что естественно сказывается на эффективности противоопухолевой терапии. Чаще всего побочные эффекты при приеме сунитиниба проявляются в виде общей слабости, гипертонии, осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея), кожных проявлений и нарушении функции щитовидной железы (гипотиреоз), а также в виде изменений показателей крови (повышение трансаминаз, билирубина, лейкопении и тромбоцитопении).

Материалы и методы. В ФГБУ РНЦРР Минздрава России с 2007 года было проведено лечение у 44 больных с распространенным почечно-клеточным раком, которые получали сунитиниб в качестве лекарственной терапии (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика больных

Характеристика пациентов	Количество (n = 44)
Средний возраст, годы	59,8
Пол n(%):	
мужской	21 (41)
женский	23 (59)
Предшествовавшее лечение n (%):	
нефрэктомия	41 (91)
лучевая терапия	4 (7)
терапия цитокинами	22 (54)
первая линия терапии	16 (46)
Светлоклеточный вариант рака n (%)	44 (100%)
Группы прогноза в соответствии с критериями MSKSS n (%):	
благоприятный	18 (23)
промежуточный	26 (46)
неблагоприятный	12 (21)
Распространенность опухолевого процесса n (%):	
солитарный очаг	8 (14)
два опухолевых очага	21 (37)
множественные очаги	27 (48)
Области метастазирования:	
легкие	29 (51)
лимфатические узлы	17 (30)
кости	11 (19)
Другое*	7 (10)

Примечание: * надпочечники, почка, печень, забрюшинное пространство.

У 13 (23%) больных распространенный процесс выявлен до хирургического этапа лечения, в связи с чем операция носила циторедуктивный характер. По поводу болевого синдрома 4 (7%) пациента получали дистанционную лучевую терапию. Прогрессирование заболевания в сроки от 1 года до 5 лет зарегистрировано у 31 (55%) больных.

Терапия проводилась в стандартном режиме: сунитиниб — 50 мг в сутки 1 раз в день в режиме 4/2 (4 недели лечения с последующим перерывом в течение 2 недель). Лечение проводилось до подтвержденного прогрессирования заболева-

ния, развития выраженных побочных эффектов или прекращения приема по желанию пациента. Мониторинг проводился каждые 30 дней. При визитах выявлялись нежелательные явления, проводились лабораторные исследования: биохимический анализ крови (глюкоза, билирубин общий, щелочная фосфатаза, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, коагулограмма, гормоны щитовидной железы), общий анализ мочи. Один раз в 3 месяца выполнялись КТ грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза с болюсным усилением; один раз в 6 месяцев — остеосцинтиграфия, по показаниям — ЭКГ, при наличии клинических проявлений — КТ головного мозга.

При анализе токсичности нами было выявлено: слабость отмечалась в той или иной степени у всех больных, слабость 3-й степени — у 4 больных, что потребовало временной отмены препарата (один цикл), слабость 2-й степени — у 36 больных и не требовала никаких дополнительных действий. Повышение артериального давления отмечено у 39 больных, из которых 22 пациента уже до начала проведения таргетной терапии принимали гипотензивные препараты по поводу гипертонической болезни. У 5 пациентов в связи с некупируемой гипертонией (G 3) временно отменяли прием сунитиниба, 26 пациентам подбиралась индивидуальная терапия: подъемы артериального давления были в пределах 150/90 мм рт. ст., 7 пациентов продолжали ранее назначенную гипотензивную терапию.

Со стороны желудочно-кишечного тракта диарея наблюдалась практически у всех больных в разной степени выраженности. У 14 больных диарея достигала G3, что потребовало временной отмены проводимой терапии. Диарея 2-й степени отмечена у 32 больных и не требовала отмены препарата и редукции дозы.

Изменения со стороны кожных покровов отмечены у 15 больных и не превышали G1 (эритема). Нарушение функции щитовидной железы выявлено у 26 больных, у 17 больных потребовалась дополнительная заместительная терапии в связи с нарушением ее функции G2 и (гипотиреоз).

Результаты исследования: представлен анализ результатов лечения сунитинибом для пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом заболевания ($n = 44$). Через 24 месяца терапии частичный ответ зарегистрирован у 15 (34%) из 44 больных, стабилизация — у 9 (20%) и регрессия — у 4 (9%). Помимо этого, у 12 (27%) из 44 больных отмечена стабилизация в течение 15 месяцев, у 4 (9%) больных — стабилизация в течение 9 месяцев с последующим прогрессированием заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Эффективность терапии сунитинибом: частота ответов через 24 месяца терапии

Ответ на терапию	Частота ответа ($n = 44$)*
Полный ответ, n (%)	0
Частичный ответ, n (%)	15 (34)
Стабилизация, n (%)	9 (21)
Регрессия, n (%)	4 (9)
Итого: общий ответ, n (%)	28 (64)
Прогрессирование, n (%)	16 (36)

* Пациенты с благоприятным и промежуточным прогнозом мПКР.

Шесть больных погибли в течение первых шести месяцев лечения. Данные больные относились к группе промежуточного прогноза мПКР, имели множественные метастазы, в большинстве случаев — костные. Основными нежела-

тельными явлениями, выявленными при проведении терапии сунитинибом, были: слабость, гипертония, диарея, гипотиреоз (табл. 3).

Таблица 3

Нежелательные явления при приеме сунитиниба

Нежелательные явления	Все степени	3—4-я степени нежелательных явлений
Слабость, <i>n</i> (%)	36	4
Повышение артериального давления, <i>n</i> (%)	39	5
Диарея, <i>n</i> (%)	32	14
Тошнота, <i>n</i> (%)	11	0
Анорексия, <i>n</i> (%)	8	0
Ладонно-подошвенный синдром, <i>n</i> (%)	15	0
Гипотиреоз, <i>n</i> (%)	26	2
Отеки, <i>n</i> (%)	22	1

При проведении контроля анализа крови выявлены следующие изменения показателей (табл. 4).

Таблица 4

Изменение лабораторных показателей в процессе лечения сунитинибом

Лабораторные изменения, %	Сунитиниб (<i>n</i> = 44)	
	все степени	3—4-я степени
Повышение АЛТ	26	3
Повышение АСТ	41	< 1
Повышение общего билирубина	12	0
Повышение ЩФ	20	0
Повышение креатинина	34	0
Лимфопения	33	8
Тромбоцитопения	44	5
Лейкопения	45	1
Нейтропения	42	7
Анемия	22	< 1

Обсуждение результатов. В процессе применения сунитиниба в стандартном режиме в первой и второй линии терапии ПКР нами было выявлено, что безрецидивная выживаемость у больных почечно-клеточным раком составила 13 месяцев, общая выживаемость — 22 месяца.

Было показано, что результаты терапии сунитинибом лучше в группе пациентов с единичными паренхиматозными метастазами. В то же время лечение было менее эффективным у больных, имеющих метастазы в кости и/или множественные метастатические очаги (> 2). Полученные клинические данные сходны с данными других авторов и международных исследований. Основными нежелательными явлениями при проведении терапии сунитинибом было: слабость, гипертония, диарея, гипотиреоз. Всем пациентам во время лечения проводился мониторинг артериального давления. В случаях повышения артериального давления назначалась гипертензивная терапия и продолжалась терапия сунитинибом. При возникновении стойкой гипертензии на фоне гипотензивной терапии проводилась редукция дозы до 37,5 мг и при продолжении гипертонии до 25 мг. Если эффекта не наблюдалось проводилась временная отмена сунитиниба и усиление гипотензивной терапии. Назначение гипотензивных препаратов проводилось кардиологом. В случае

выявления гипотиреоза пациенты консультировались эндокринологом и им назначалась заместительная терапия, что в большинстве случаев не потребовало отмены сунитиниба. При возникновении диареи пациентам назначалась щадящая диета, ограничение раздражающих продуктов в рационе, а из медикаментозной терапии применялись ферментативные препараты, антациды, обволакивающие препараты.

Выводы.

Применение сунитиниба у больных метастатическим ПКР увеличивает общую и безрецидивную выживаемость. Терапия сунитинибом редко осложняется развитием выраженных НЯ (3—4-й степени тяжести), требующих проведения специального лечения и/или отмены проводимой терапии, и в целом хорошо переносится. Вовремя проводимые профилактические мероприятия и коррекция возникающих нежелательных явлений во время лечения сунитинибом приводит к лучшей переносимости препарата и позволяет осуществлять более длительное лечение, что сказывается на противоопухолевой эффективности, повышает безрецидивную выживаемость и улучшает качество жизни данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Чиссов И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году. — М., 2012.
- [2] Чубенко В.А. Осложнения таргетной терапии // Практическая онкология. — 2010. — Т. 11. — № 3. — С. 193—195.
- [3] Motzer R.J., Michaelson M.D., Rosenberg J. et al. Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma // J Urol. — 2007. — 178. — P. 1883—1887.
- [4] 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. — P. 115—124.
- [5] Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon (IFN)-alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) // J Clin Oncol. — 2009. — 27. — P. 3584—3590.
- [6] Feldman D.R., Kondagunta G.V., Ronnen E.A. et al. Phase I trial of bevacizumab plus sunitinib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) // Proc ASCO J Clin Oncol. — 2007. — 25. — P. 5099.
- [7] Frenette G., Puzanov L., Cranmer L., Lewis K., Kirkwood, White M., Xia C., Patel K., Hersh E. Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 Study Group // Clin. Oncol. — 2008. — Vol. 26(13). — P. 2178—2185.
- [8] Perez E.A., Koehler M., Byrne J., Preston A.J., Rappold E., Ewer M.S. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials // Mayo Clin. Proc. — 2008. — Vol. 83(6). — P. 679—686.
- [9] Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). Редакторы русского перевода С.А. Тюлядин, Д.А. Носов, Н.И. Переводчиков. — М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. — 436 с.
- [10] Giberti C., Oneto F., Martorana G. et al. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases // Eur. Urol. — 1997. — Vol. 31. — № 1. — P. 40—48.
- [11] Chu D., Fillos T., Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: A systematic review and meta-analysis // Acta Oncologica. — 2008. — Vol. 47. — P. 176—186.

ANALYSIS OF COMPLICATIONS ARISING FROM TREATMENT OF ADVANCED KIDNEY CANCER BY SUNITINIB AND THEIR CORRECTION

A.A. Klimenko, S.A. Ivanov

Department of Urology and Andrology Lab of Surgical division
FSI Russian Scientific Rentgenradiology Centre
Profsoyuznaya str., 86, Moscow, Russia, 117997

The own observation of treatment of patients with advanced kidney cancer by sunitinib — the angiogenesis blocker and tyrosine kinases inhibitor medication — is presented. 44 patients having distant metastases of renal cancer underwent therapy. In the course of treatment in the group of favorable and intermediate prognosis ($n = 44$), disease-free survival was 13 months, the overall survival rate — 22 months. Analyzed all complications associated with the use of sunitinib. Data obtained allow to recommend sunitinib for the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma with the timely prevention of complications of this treatment.

Key words: renal cell cancer, angiogenesis, targeted therapy, adverse events.

REFERENCES

- [1] Chissov I., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2010. — Moscow, 2012.
- [2] Chubenko V.A. Complications of targeted therapy // Practical Oncology. — 2010. — Vol. 11. — № 3. — P.193—195.
- [3] Motzer R.J., Michaelson M.D., Rosenberg J et al. Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma // J Urol. — 2007. — 178. — P. 1883—7.
- [4] 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. — P. 115—124.
- [5] Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon (IFN)-alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) // J Clin Oncol. — 2009. — 27. — P. 3584—90.
- [6] Feldman D.R., Kondagunta G.V., Ronnen E.A. et al. Phase I trial of bevacizumab plus sunitinib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Proc ASCO // J Clin Oncol. — 2007. — 25. — P. 5099.
- [7] Frenette G., Puzanov L, Cranmer L., Lewis K., Kirkwood], White M., Xia C., Patel K., Hersh E. Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 Study Group // Clin. Oncol. — 2008. — Vol. 26 (13). — P. 2178—2185.

- [8] *Perez E.A., Koehler M., Byrne., Preston A.J., Rappold E., Ewer M.S.* Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials // *Mayo Clin. Proc.* — 2008. — Vol. 83 (6). — P. 679—686.
- [9] Minimum clinical recommendations of the European Society for Medical Oncology (ESMO). Editors Russian translation SA Tyulyandin, DA Nosov, N. Perevodchikova. Moscow: Publishing Group RCSC n. a N.N. Blokhin, 2010. — 436 p.
- [10] *Giberti C., Oneto F., Martorana G. et al.* Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases // *Eur. Urol.* 1997. — Vol. 31. — № 1. — P. 40—48.
- [11] *Chu D., Fillos T., Wu S.* Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: A systematic review and meta-analysis // *Acta Oncologica.* — 2008. — Vol. 47. — P. 176—186.