

Практические рекомендации по использованию сунитиниба в лечении метастатического рака почки. Нежелательные явления – потенциальные маркеры эффективности

Г.Ю. Харкевич, Л.В. Демидов
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Галина Юрьевна Харкевич gkharkevich@mail.ru

Статья посвящена особенностям переносимости сунитиниба при лечении метастатического почечно-клеточного рака. Подробно рассмотрены побочные эффекты препарата, являющиеся потенциальными биомаркерами его эффективности.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, сунитиниб, побочные эффекты, маркеры эффективности

Practical recommendations for the use of sunitinib in the treatment of metastatic kidney cancer Adverse events – potential markers of its efficacy

G.Yu. Kharkevich, L.V. Demidov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper deals with the specific features of sunitinib tolerance in the treatment of metastatic renal-cell carcinoma. It considers in detail the drug's side effects that are potential biomarkers of its efficacy.

Key words: metastatic renal-cell carcinoma, sunitinib, side effects, markers of efficacy

Сегодня таргетные препараты, включающие ингибиторы рецепторных тирозинкиназ, мишени рапамицина млекопитающих и моноклональное антитело к васкулярно-эндотелиальному фактору роста занимают прочное место в терапии распространенного почечно-клеточного рака (ПКР). Многочисленные исследования продемонстрировали значительное преимущество этих препаратов в отношении как беспрогрессивной так и общей выживаемости (ОВ) по сравнению с ранее доступными лечебными опциями [1].

Сунитиниб, пероральный мультитаргетный ингибитор тирозинкиназ рецепторов васкулярно-эндотелиального фактора роста (ВЭФР) 1, 2 и 3-го типов, фактора роста тромбоцитов (α и β), c-KIT, FLT3, RET и других мишеней, является одним из наиболее эффективных и широко используемых в лечении метастатического рака почки препаратов (табл. 1). Он включен во все современные международные клинические рекомендации в качестве стандарта первой линии терапии для пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом, имеющих светлоклеточный тип опухоли [2–4]. В то же время следует отметить, что клиническая эффективность сунитиниба при неблагоприятном прогнозе, других типах ПКР, во 2-й и последующих линиях лечения также подтверждена данными исследований, среди которых особое место занимает программа расширенного доступа [5]. Важное значение этой программы не только в том, что более 4500 пациентов с метастатическим ПКР

(мПКР) из 52 стран имели возможность получать эффективное лечение в то время, когда сунитиниб еще не был зарегистрирован в этих странах; полученные результаты подтвердили эффективность препарата в группе больных, наиболее приближенной к реальной популяции, поскольку критерии программы допускали включение пациентов, имеющих метастазы ПКР в головной мозг, низкий соматический статус, несветлоклеточные типы опухоли, т. е. все те факторы неблагоприятного прогноза, которые являются критериями исключения большинства других исследований (табл. 2).

Какие же аспекты следует принимать во внимание для достижения максимальной эффективности сунитиниба в реальной клинической практике? Ключевыми факторами эффективности терапии являются адекватная доза используемого препарата, максимальная длительность лечения и активный мониторинг за переносимостью терапии, подразумевающий профилактику, раннее выявление и эффективную коррекцию побочных эффектов (ПЭ).

Метаанализ фармакокинетики и фармакодинамики сунитиниба, проведенный В.Е. Ноук и соавт., показал корреляцию между используемой дозой препарата и достижением оптимального результата лечения [6]. Согласно данным этого анализа пациенты, получавшие сунитиниб в более высокой дозе, имели более длительный период времени до прогрессирования заболевания и более высокую ОВ. Дополнительно

Таблица 1. Эффективность сунитиниба в исследованиях II–III фазы при мПКР

Исследование	Число пациентов	Частота объективных ответов, %	Выживаемость без прогрессирования, мес	ОВ, мес
Сунитиниб vs интерферон в 1-й линии терапии мПКР (рандомизированное исследование III фазы) [8, 9]	750	Сунитиниб – 47 Интерферон – 12 $p < 0,001$	Сунитиниб – 11,0 Интерферон – 5,0 $p < 0,01$	Общая популяция Сунитиниб – 26,4 Интерферон – 21,8 $p = 0,051$ Цензурированная группа Сунитиниб – 26,4 Интерферон – 20,0 $p = 0,0362$ Пациенты, не получавшие 2-й линии терапии Сунитиниб – 28,1 Интерферон – 14,1 $p = 0,0033$
Сунитиниб во 2-й линии терапии у цитокинрефрактерных больных (II фаза) [11]	63	40	8,7	16,4
Сунитиниб во 2-й линии терапии у цитокинрефрактерных больных (II фаза) [12]	105	44 (по оценке исследователей); 34 (по оценке экспертов)	8,1 (по оценке исследователей) 8,3 (по оценке экспертов)	23,9

было отмечено, что вероятность уменьшения размеров опухоли или прекращения ее роста была выше среди пациентов, принимавших препарат в более высокой дозе. Авторами был сделан вывод, что при назначении препарата следует использовать стандартно рекомендуемые дозу (50 мг/сут) и схему лечения (4 нед лечения/2 нед перерыва).

Сравнение эффективности и безопасности применения сунитиниба (в рамках исследования EFFECT) в дозе 37,5 мг/сут непрерывно не выявило преимуществ по сравнению с одобренной дозой 50 мг/сут в режиме 4 нед приема/2 нед перерыва [7].

Хорошо известно, что основным достижением современной таргетной терапии мПКР является воз-

можность длительного контроля над заболеванием, что приводит к улучшению ОВ пациентов. Наличие симптомов болезни, вызванных метастатическим поражением, значительно ухудшает общее состояние больных. Для этой категории пациентов принципиальное значение имеет возможность добиться существенного сокращения размеров опухолевой массы, клиническим проявлением которого являются уменьшение симптомов заболевания и улучшение качества жизни. Среди всех таргетных препаратов, используемых в настоящее время для лечения мПКР, сунитиниб характеризуется наиболее высокой частотой достижения объективного ответа (табл. 3). Анализ данных рандомизированного исследования III фазы показал, что

Таблица 2. Эффективность сунитиниба в группах неблагоприятного прогноза мПКР [5] (данные программы расширенного доступа)

Показатель	Общая популяция	Предшествующее лечение цитокинами		Группы неблагоприятного прогноза			
		Да	Нет	Метастазы в головной мозг	ECOG* статус ≥ 2	Несветло-клеточные типы опухоли	Возраст ≥ 65 лет
Объективный ответ, %	17	18	17	12	9	11	17
Стабилизация ≥ 3 мес, %	59	59	59	52	52	57	60
Прогрессирование или стабилизация < 3 мес, %	24	24	25	36	39	32	23
Контроль над заболеванием**, %	76	76	75	64	61	68	77
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес	10,9	10,8	11,1	5,6	5,1	7,8	11,3
Медиана ОВ, мес	18,4	18,4	18,1	9,2	6,7	13,4	18,2

* ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group.

** Контроль над заболеванием = объективный ответ + стабилизация ≥ 3 мес.

Таблица 3. Эффективность антиангиогенных препаратов в 1-й линии терапии мПКР (по результатам рандомизированных исследований)

Препарат	Число больных	Частота объективных ответов, %	Медиана выживаемости без прогрессирования, мес	Медиана ОВ, мес
Сунитиниб vs интерферон [9]	750	47 vs 12 $p < 0,001$	11 vs 5 $p < 0,001$	26,4 vs 21,8 $p = 0,051$
Бевацизумаб + интерферон vs интерферон (B. Escudier et al., 2010)	649	31 vs 13 $p = 0,0001$	10,2 vs 5,4 $p < 0,0001$	23,3 vs 21,3 $p = 0,1291$
Бевацизумаб + интерферон vs интерферон (B.J. Rini et al., 2010)	732	26 vs 13 $p < 0,0001$	8,5 vs 5,2 $p < 0,0001$	18,3 vs 17,4 $p = 0,069$
Пазопаниб vs плацебо (C.N. Sternberg et al., 2010)	435	30 vs 3 $p < 0,001$	11 vs 2,8 $p < 0,0001$	22,9 vs 20,5 $p = 0,224$
Темсиrolimus vs интерферон (G. Hudes et al., 2007)	626	8,6 vs 4,8 незначимо	5,5 vs 3,1 $p < 0,001$	10,9 vs 7,3 $p = 0,008$

с увеличением длительности лечения сунитинибом частота объективных ответов существенно возрастает. Так, на момент первого анализа, когда средняя длительность лечения составляла 6 мес, объективный ответ, по данным исследователей, был зарегистрирован у 37 % больных [8]. Повторный анализ, проведенный при средней длительности лечения сунитинибом 11 мес, показал, что частота объективных ответов составила уже 47 % [9]. На практике это означает, что почти у половины больных, длительно получающих сунитиниб, существует вероятность не только остановить дальнейший рост опухоли, но и повысить качество жизни за счет сокращения ее размеров. При этом следует отметить, что согласно данным С. Porta и соавт., которые проанализировали безопасность короткого (< 6 мес) и длительного (> 6 мес) приема сунитиниба в рамках программы с расширенными критериями включения, увеличение длительности лечения не привело к регистрации новых, ранее не описанных ПЭ и не сопровождалось увеличением степени выраженности кардиологических осложнений [10].

Таким образом, доза препарата и длительность терапии являются двумя решающими условиями достижения максимальной эффективности лечения. Однако их использование невозможно без профилактики, раннего выявления и адекватной коррекции ПЭ сунитиниба, которые входят в понятие активного контроля (мониторинга) лечения. На практике это означает, что контроль лечения следует начинать значительно раньше самой терапии сунитинибом. Он должен включать оценку соотношения риска и пользы терапии у каждого конкретного больного; доведение до сведения пациента информации об эффективности препарата, его возможных ПЭ, мерах по их профилактике и лечению; анализ сопутствующих заболеваний и их адекватную коррекцию. Для успеха выполнения вышеуказанных задач важна тесная кооперация с врачами других специальностей (урологами, кардиологами, эндокринологами и др.), а также проведение специальных тренингов по использова-

нию таргетных препаратов среди онкологов общей практики.

Переносимость сунитиниба на сегодняшний день хорошо изучена в рамках клинических исследований II/III фазы, программы расширенного доступа [5, 9, 11, 12] и др. Анализ ПЭ лечения показал очень близкий профиль токсичности сунитиниба в группе больных, отобранных согласно критериям включения в исследования, и широкой популяции больных мПКР, в том числе среди пациентов с факторами неблагоприятного прогноза (табл. 4).

Основными нежелательными явлениями сунитиниба являются: симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, стоматит, слабость, артериальная гипертензия (АГ) и другие нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, гематологическая токсичность, гипотиреоз, кожная токсичность. Следует отметить, что большинство ПЭ относится к категории слабо- или умеренно выраженных и поддается коррекции на фоне адекватной сопутствующей терапии.

В клинической практике важно различать нежелательные явления, которые редко приводят к необходимости снижать дозу препарата или прерывать лечение (АГ, диарея, нейтропения, депигментация кожи и волос, слабость, гипотиреоз), и осложнения, которые могут быть потенциально опасными для жизни и требуют снижения дозы/перерывов в лечении (например, сердечно-сосудистые нарушения). Современные рекомендации по контролю основных ПЭ сунитиниба представлены в табл. 5 [13]. В доступном виде эта информация также должна быть обсуждена с пациентом, причем особое внимание следует уделить практическим способам профилактики ПЭ, доступным пациенту, а также тем симптомам, которые рассматриваются в настоящее время как потенциальные биомаркеры эффективности проводимого противоопухолевого лечения (АГ, ладонно-подошвенный синдром — ЛПС, гипотиреоз и др.) и могут мотивировать пациента продолжать лечение. Эти ПЭ будут рассмотрены более подробно.

Таблица 4. Наиболее частые побочные эффекты сунитиниба (по данным 4 исследований)

Побочные эффекты	1-я линия (n = 375) [9]		2-я линия (n = 169) [1, 2]		Программа расширенного доступа (n = 4371) [5]	
	Все, %	Все, %	III–IV ст., %	III–IV ст., %	Все, %	III–IV ст., %
Слабость	54	60	11	11	37	8
Астения	20	НД	НД	7	21	6
Тошнота	52	50	1	5	34	2
Рвота	31	31	1	4	25	3
Диспепсия	31	41	1	2	16	< 1
Дисгезия	46	42	0	< 1	23	1
Анорексия	34	28	< 1	2	26	2
Диарея	61	50	3	9	44	5
Запор	12	20	0	< 1	13	< 1
Стоматит	30	41	4	1	27	3
Мукозит	26	18	< 1	2	28	3
Сыпь	24	26	< 1	< 2	15	1
Изменение цвета кожи	27	32	0	< 1	21	< 2
Изменение цвета волос	20	14	0	0	НД	НД
ЛПС	29	12	4	9	24	6
Головная боль	14	15	< 1	1	11	1
Носовые кровотечения	18	НД	НД	1	13	1
Гипертензия	30	17	4	12	22	5
Снижение ФВЛЖ	13	14	2	3	< 1	< 1
Гипотиреоз	14	НД	НД	2	6	< 1
Лейкопения	78	НД	НД	8	НД	НД
Нейтропения	77	69	13	18	15	6
Лимфопения	68	59	20	18	НД	НД
Тромбоцитопения	68	59	3	9	22	8
Анемия	79	74	7	8	15	4
Подъем креатинина	70	НД	НД	< 2	НД	НД
Подъем липазы	56	50	17	15	НД	НД
Гипофосфатемия	31	22	9	6	НД	НД

Примечание. ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка. НД – нет данных.

Артериальная гипертензия

АГ в международной клинической практике называют повышение кровяного давления в артериальных сосудах, когда систолическое артериальное давление (САД) ≥ 140 мм рт.ст., а диастолическое артериальное давление (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. АГ характерна для большинства антиангиогенных препаратов. Ее начало может варьировать по времени, однако в большинстве случаев АГ регистрируется вскоре после начала терапии. Согласно данным исследования, в котором эффективность сунитиниба сравнивалась с таковой интерферона в 1-й линии терапии, частота АГ составила 30 %, из них 12 % случаев были отнесе-

ны к III степени выраженности согласно критериям NCI-CTC [9].

Патогенез АГ, возникающей на фоне антиангиогенных препаратов, на сегодняшний день не до конца изучен [14, 15]. Известно, что ВЭФР стимулирует образование оксида азота, который вызывает расслабление артериальных сосудов. Подавление же ВЭФР снижает выработку оксида азота и приводит к повышению резистентности сосудистой стенки, следствием которого является рост АД. Существует предположение, что подавление ВЭФР может также вызывать уменьшение количества мелких артериол и капилляров. Риск возникновения АГ зависит от дозы антиангио-

Таблица 5. Рекомендации по коррекции клинически значимых побочных эффектов сунитиниба: А) побочные эффекты, которые не требуют обязательной коррекции дозы; Б) побочные эффекты, которые могут потребовать коррекции дозы [13]

А	
АГ	Регулярный контроль АД; при подъеме АД > 140/90 мм рт.ст. — назначение стандартной гипотензивной терапии; в случае выраженной неконтролируемой АГ — временное снижение дозы сунитиниба
Диарея	Рекомендации по диете для снижения риска развития диареи; лечение развившейся диареи стандартными противодиарейными препаратами; перерыв в приеме сунитиниба рекомендован при диарее III–IV ст.
Слабость	Оценка и лечение состояний, сопровождающихся слабостью (анемия, гипотиреоз, гипофосфатемия, депрессия); психотерапия
Гипотиреоз	Регулярный контроль гормонов щитовидной железы на фоне приема сунитиниба; по показаниям — ГЗТ
Б	
Стоматит	Рекомендации по диете; при болевом синдроме — использование для полоскания бикарбонатсодержащих растворов с парацетамолом или местными анестетиками
Нейтропения/Тромбоцитопения	Регулярный контроль общего анализа крови
ЛПС	Профилактика (удобная обувь, использование супинаторов, амортизирующих стелек). Смягчающие и увлажняющие кремы, мази с первых дней приема сунитиниба. Мази с глюкокортикоидами, витамином А, мочевиной по показаниям
Кардиологические осложнения	Консультация кардиолога. Проведение кардиологического обследования (ЭКГ, ЭхоКГ). Контроль фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Снижение дозы сунитиниба при ФВЛЖ < 50 % или снижение ФВЛЖ более чем на 20 % в сравнении с исходным

Примечание. ЭКГ — электрокардиография; ЭхоКГ — эхокардиография; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

генного препарата и его способности к связыванию с соответствующей мишенью.

Связь между развитием АГ и эффективностью лечения мПКР была прослежена для нескольких препаратов, блокирующих сигнальный путь ВЭФР (сунитиниб, бевацизумаб, акситиниб, тивозаниб). Ретроспективный анализ данных исследований убедительно продемонстрировал, что возникновение АГ на фоне приема сунитиниба сопровождается улучшением результатов лечения [16]. Это позволяет рассматривать АГ не как

нежелательное явление, а как биологический маркер эффективности проводимой терапии.

Ретроспективно были проанализированы результаты 3 проспективных исследований эффективности сунитиниба ($n = 544$) и программы с расширенными критериями включения ($n = 4371$) при мПКР. Во всех исследованиях пациенты начинали лечение по стандартной схеме приема препарата: 50 мг ежедневно, 4 нед лечения/2 нед перерыва.

В ретроспективный анализ взаимосвязи эффективности противоопухолевого лечения и развития АГ были включены данные 544 больных с мПКР. Контроль артериального давления (АД) проводился с первого дня приема сунитиниба. Оценка АД в конце 2-го цикла терапии показала повышение САД ≥ 140 мм рт.ст. у 80 % больных ($n = 442$), а ДАД ≥ 90 мм рт.ст. — у 68 % ($n = 363$). У большинства пациентов АГ развивалась в течение первых 2 циклов лечения. Медиана АД составила 160/98 мм рт.ст. у пациентов с АГ и 130/82 мм рт.ст. у пациентов без АГ.

В ходе анализа выявилось, что пациенты, у которых развивалась АГ на фоне приема сунитиниба, имели значительно лучшие показатели частоты объективного ответа, ОВ и беспрогрессивной выживаемости по сравнению с теми, у кого не было зафиксировано подъемов АД (табл. 6). Так, у пациентов, САД которых поднималось до 140 мм рт.ст. и выше, ОВ и беспрогрессивная выживаемость составили 30,9 мес и 12,5 мес соответственно, в то время как у пациентов без подъемов САД эти показатели оказались равными 7,2 мес и 2,5 мес соответственно. Частота объективных ответов достигла 54,8 % у пациентов с подъемом САД, в то время как у пациентов с нормальным САД этот же показатель составил лишь 8,7 %. Аналогичная тенденция была прослежена при подъеме ДАД (см. таблицу 6).

Многофакторный анализ, включающий факторы риска по MSKCC показал, что АГ сохраняет свое значение как независимый предсказательный фактор ОВ и беспрогрессивной выживаемости. Следует отметить, что прием пациентами гипотензивных препаратов до начала терапии сунитинибом также имел прогностическое значение для ОВ при проведении многофакторного анализа. Показано, что прием гипотензивных препаратов или снижение дозы сунитиниба не приводили к ухудшению ОВ больных. Так, при приеме гипотензивных препаратов ОВ составила 32,3 мес, при снижении дозы сунитиниба — 26,8 мес, при сочетании приема гипотензивных препаратов и снижении дозы — 33 мес. Самые низкие показатели ОВ имели пациенты без АГ — 6,4 мес.

Возможным объяснением этих интересных фактов является то, что пациенты с предшествующей АГ лучше осведомлены о важности контроля АД, чаще продолжают противоопухолевое лечение и в большей

Таблица 6. Анализ взаимосвязи между развитием АГ и эффективностью терапии сунитинибом

АД	Число пациентов	Частота объективного ответа, %	<i>p</i>	Медиана ВВП, мес (95 % ДИ)	<i>p</i>	Медиана ОВ, мес (95 % ДИ)	<i>p</i>
САД ≥ 140 мм рт.ст.	442	54,8	< 0,001	12,5 (10,9–13,7)	< 0,001	30,9 (27,9–33,7)	< 0,001
САД < 140 мм рт.ст.	92	8,7		2,5 (2,3–3,8)		7,2 (5,6–10,7)	
ДАД ≥ 90 мм рт.ст.	363	57,3	< 0,001	13,4 (11,3–13,8)	< 0,001	32,2 (29,3–36,1)	< 0,001
ДАД < 90 мм рт.ст.	171	24,6		5,3 (4,2–7,8)		14,9 (12,2–18,2)	

* ВВП – выживаемость без прогрессирования

степени могут получить преимущество от долгосрочного приема сунитиниба.

Таким образом, на сегодняшний день проведенный анализ – наиболее значимое исследование взаимосвязи АГ и эффективности антиангиогенной терапии при мПКР, однако ретроспективный характер исследования не позволяет сделать окончательные выводы.

Из представленных данных следует, что АГ является частым ПЭ антиангиогенных препаратов, который говорит об эффективности терапии и требует постоянного контроля. В настоящее время разработаны международные рекомендации по коррекции АГ, которые согласуются с общетерапевтическими подходами [17,18]. Следует отметить, что оценка АД должна быть проведена до начала антиангиогенной терапии, и в случае исходно повышенного АД (> 140/90 мм рт.ст.) необходимо назначение гипотензивных препаратов. Подбор гипотензивной терапии требует индивидуального подхода с учетом сопутствующих заболеваний пациента, взаимодействия лекарственных препаратов, наличия противопоказаний. С целью коррекции повышенного АД на фоне приема антиангиогенных препаратов могут быть использованы все основные классы гипотензивных средств, включая тиазидные диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, β-блокаторы, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов. Исключение составляют нифедипин и недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов верапамил и дилтиазем, которые являются ингибиторами фермента СYP 3A4 из группы цитохрома P450, и их совместное назначение с сунитинибом может сопровождаться увеличением концентрации последнего в крови и повышенным риском токсических осложнений. Ниже приведены наиболее часто используемые препараты, влияющие на метаболизм СYP 3A4, назначения которых совместно с сунитинибом следует избегать. Важно помнить и о значении нефармакологических методов коррекции АД, к которым относят гипосолевую диету, регулярную физическую активность, ограничение курения и употребления алкоголя.

Ладонно-подошвенный синдром

ЛПС – характерное нежелательное явление, присущее классу препаратов – ингибиторов тирозинкиназ. Он представляет собой болезненные очаги гиперкератоза, покраснения или отека на коже ладоней и подошв, часто ассоциирующиеся с чувством онемения, покалывания или жжения. На фоне приема сунитиниба ЛПС развивается у 20–30 % пациентов [5, 9]. Патогенез ЛПС окончательно не изучен. Среди причин, вызывающих развитие ЛПС при использовании сунитиниба, выделяют: изменения сосудов кожи, апоптоз эндотелиальных клеток, нарушение механизмов репарации сосудов в зонах хронической травмы, прямой токсический эффект [18].

Ретроспективный анализ данных 770 пациентов с мПКР, принимавших участие в 5 исследованиях, показал, что возникновение ЛПС позволяет выделить группу больных, имеющих статистически значимо более высокие показатели эффективности лечения [19]. Согласно данным проведенного анализа частота объективных ответов, беспрогрессивная выживаемость и ОВ в этой подгруппе составили 66,5 %; 14,3

Лекарственные препараты, влияющие на метаболизм фермента СYP 3A4

Ингибиторы СYP 3A4 (повышают концентрацию препаратов, метаболизируемых СYP 3A4)	Индукторы СYP 3A4 (снижают концентрацию препаратов, метаболизируемых СYP 3A4)
• Кордарон • Апрепитант • Циметидин, ранитидин • Кларитромицин, эритромицин • Тетрациклин • Норфлоксацин • Статины • Верапамил, дилтиазем, нифедипин, амлодипин • Доцетаксел, паклитаксел • Этопозид • Флюконазол, итраконазол, кетоконазол • Хинин, хинидин • Метронидазол • Ритонавир, индинавир, нелфинавир • Сок грейпфрута	• Барбитураты • Омепразол • Карбамазепин • Кортикостероиды • Дексаметазон, преднизолон • Фенобарбитал • Рифампин • Препараты на основе зверобоя • Хроническое курение

и 38,2 мес. Аналогичные показатели в подгруппе больных без признаков ЛПС оказались значительно хуже и составили 31,8 %; 8,3 и 18,9 мес соответственно. В многофакторном анализе ЛПС сохранил свое значение независимого предсказательного маркера улучшения как беспрогрессивной выживаемости, так и ОВ. Следует отметить, что полученные данные требуют подтверждения в проспективных исследованиях, а также, что отсутствие ЛПС на фоне лечения сунитинибом не должно отождествляться с неэффективностью лечения.

В рутинной практике важно помнить о мерах профилактики развития ЛПС для того, чтобы свести к минимуму необходимость снижения дозы сунитиниба и отсрочек в лечении [17,18]. При слабо- и умеренно выраженных проявлениях ЛПС может быть рекомендовано использование увлажняющих и анальгетических кремов. Выраженные проявления ЛПС (III–IV ст.) всегда требуют перерыва в лечении с последующим снижением дозы сунитиниба или изменением схемы лечения.

Гипотиреоз

Нарушение функции щитовидной железы в виде гипотиреоза отмечается у 14 % пациентов, получающих сунитиниб [9], причем первые признаки гипотиреоза могут появляться довольно рано — уже после 1–2 нед от начала терапии [20, 21]. Иногда гипотиреозу предшествует гипертиреоидное состояние. Более 80 % больных с нарушением гормонального статуса испытывают симптомы гипотиреоза: слабость, анорексию, отеки, задержку жидкости и связанную с этим прибавку в весе, сухость кожи, ломкость волос, осиплость голоса, непереносимость холода, запор, гиперлипидемию, брадикардию, гипотермию, депрессию. При увеличении длительности лечения частота гипотиреоза прогрессивно увеличивается.

Патогенез нарушения функции щитовидной железы на фоне таргетной терапии до конца не изучен. Известно, что киназы, которые подавляются препаратами типа сунитиниба и сорафениба, регулируют рост и функцию как нормальных, так и трансформированных клеток щитовидной железы, что объясняет активность этих препаратов при раке щитовидной железы. Подавление тирозинкиназ рецепторов ВЭФР в клетках щитовидной железы приводит к регрессии капилляров, нарушению синтеза гормонов, подавлению всасывания йода [18].

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что гормоны щитовидной железы могут участвовать в процессах канцерогенеза. Так, на экспериментальных моделях показано, что гормоны щитовидной железы стимулируют рост клеток злокачественной глиомы, в то время как состояние гипотиреоза подавляет рост опухолей легкого, предстательной железы, печени и др. [22]. Опубликованы данные,

подтверждающие связь между гипотиреозом и улучшением эффективности лечения опухолей головы и шеи, глиобластомы, метастатического рака молочной железы [23–25].

В 2008 г. P.Wolter и соавт. представил результаты небольшого проспективного исследования, включавшего 40 больных с мПМКР, получавших сунитиниб [26]. Показано, что при развитии гипотиреоза пациенты имели значительное преимущество в ОВ и беспрогрессивной выживаемости (18,2 и 10,3 мес соответственно) по сравнению с пациентами без гипотиреоза (6,6 и 3,6 мес соответственно).

Другое проспективное исследование, проведенное M. Schmidinger, продемонстрировало, что гипотиреоз, развившийся на фоне приема сунитиниба и сорафениба, может прогнозировать течение заболевания у пациентов с мПМКР [22]. Оценка функции щитовидной железы проводилась у 87 больных мПМКР, получавших сунитиниб и сорафениб. Полученные данные показали, что субклинический гипотиреоз, развившийся у 66,6 % пациентов в течение первых 2 мес лечения, значительно повышал вероятность ответа на лечение и выживаемость больных (табл. 7). Проведенный многофакторный анализ подтвердил значение гипотиреоза как независимого предсказательного фактора выживаемости больных мПМКР.

Таблица 7. Эффективность терапии мПМКР в зависимости от уровня тиреотропного гормона (ТТГ)

Уровень ТТГ	Частота объективных ответов, %	Медиана выживаемости без прогрессирования, мес	Медиана ОВ, мес
ТТГ > 3,77 мУЕ/мл	28,3	17,0	Не достигнута
ТТГ < 3,77 мУЕ/мл	3,3	10,4	14,1

Уровень гормонов щитовидной железы (тиреотропный гормон — ТТГ, трийодтиронин, тироксин) требует регулярного контроля каждые 2–3 цикла лечения. Гормонотерапевтическая терапия (ГЗТ) назначается при наличии симптомов гипотиреоза или значительном подъеме ТТГ (>10 МЕ). Незначительные изменения уровня ТТГ обычно не требуют лечения, однако нуждаются в регулярном мониторинге. На фоне ГЗТ также необходимо каждые 2–3 курса определять уровень гормонов для коррекции дозы левотироксина.

Одной из последних работ, посвященных оценке ПЭ сунитиниба как потенциальных маркеров его эффективности при мПМКР, стал ретроспективный комбинированный многофакторный анализ данных 770 пациентов, получавших терапию сунитинибом

в ходе 5 клинических исследований [27]. Результаты этого анализа были представлены на конгрессе Европейского общества медицинских онкологов (ESMO) в 2012 г. Среди оцениваемых факторов изучались: АГ, ЛПС, астения/слабость, нейтропения (>1 ст.) и тромбоцитопения (>1 ст.). Полученные в ходе анализа данные позволили авторам сделать вывод о том, что АГ, ЛПС и в меньшей степени астения/слабость могут рассматриваться в качестве маркеров эффективности сунитиниба при мПКР, поскольку их появление четко коррелирует с повышением показателей выживаемости больных (табл. 8).

В заключение следует подчеркнуть, что появление новых эффективных препаратов в терапии метастатического рака почки, одним из которых безусловно является сунитиниб, позволило значительно улучшить результаты лечения этого заболевания. Ключевыми факторами эффективности терапии являются адекватная доза используемого препарата, максимальная длительность лечения и активный мониторинг за переносимостью терапии, подразумевающий профилактику, раннее выявление и эффективную коррекцию ПЭ.

Таблица 8. ОВ больных мПКР на фоне терапии сунитинибом в зависимости от наличия или отсутствия некоторых ПЭ лечения

ПЭ – маркеры эффективности	ОВ, мес	
	Есть	Нет
АГ	30,9	7,2
ЛПС	38,2	18,9
Астения/слабость	26,2	15,0

симостью терапии, подразумевающий профилактику, раннее выявление и эффективную коррекцию ПЭ.

В то же время сегодня существуют доказательства того, что не все ПЭ антиангиогенной терапии нежелательны. Ряд ПЭ, таких как АГ, ЛПС, астения/слабость, появившихся на фоне противоопухолевого лечения, могут рассматриваться в качестве дополнительных факторов его эффективности и мотивировать как врача, так и пациента продолжать лечение.

ЛИТЕРАТУРА

- Schmidinger M., Bellmunt J. Plethora of agents, plethora of targets, plethora of side effects in metastatic renal cell carcinoma. *Canc Treat Rev* 2010;36:416–24.
- Escudier B., Eisen T., Porta C. et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* 2012;23 (Suppl 7):vii 65–71.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 2.2012.
- Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). Под ред. В.М. Моисеенко. М.: Общество онкологов химиотерапевтов, 2012; с.164–166.
- Gore M.E., 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.
- Houk B.E., Bello C.L., Poland B. et al. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Canc Chemother Pharmacol* 2010;66:357–71.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Olsen M.R. et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012;30(12):1371–7.
- 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.
- 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.
- Porta C., Szczylik C., Bracarda S. et al. Short- and long-term safety with sunitinib in an expanded access trial in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26: abstr 5114.
- Motzer R.J., Michaelson M.D., Redman B.G. et al. Activity of SU 11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(1):16–24.
- Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:21:2516–24.
- Castellano D., Ravaud A., Schmidinger M. et al. Therapy management with sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: Key concept and the impact of clinical biomarkers. *Cancer Treatment Reviews* 2012; in press.
- Sica D.A. Angiogenesis inhibitors and hypertension: an emerging issue. *J Clin Oncol* 2006;24:1329–31.
- Bhargava P. VEGF kinase inhibitors: how do they cause hypertension? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;297:1–5.
- Rini B.I., Cohen D.P., Lu D.R. et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:763–73.
- Appleby L., Morrissey S., Bellmunt J., Rosenberg J. Management of treatment-related toxicity with targeted therapies for renal cell carcinoma: evidence-based practices. *Hematol Oncol Clin Am* 2011;25:893–915.
- Kollmannsberger C., Bjarnason G., Burnett P. et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of noncardiovascular toxicities. *The Oncologist* 2011;16:543–53.
- Michaelson M.D., Cohen D.P., Li S. et al. Hand-foot syndrome as a potential biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl 7):abstr 320.
- Wolter P., Stefan C., Decallonne B. et al. The clinical implication of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. *Br J Cancer* 2008;99:448–54.
- Rini B.I., Tamaskar I., Shaheen P. et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:81–3.
- Schmidinger M., Vogl U., Bojic M. et al. Hypothyroidism in patients renal cell carcinoma. *Cancer* 2011;117:534–44.
- Hercbergs A., Goyal L.K., Suh J.H. et al. Propylthiouracil-induced chemical hypothyroidism with high-dose tamoxifen prolongs survival in recurrent high grade glioma: a phase I/II study. *Anticancer Res* 2003;23:617–6.
- Nelson M., Hercbergs A., Rybicki L. et al. Association between development of hypothyroidism and improved survival in

patients with head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006;132:1041–6.

25. Hercbergs A., Werner A., Brenner H.J. Does hypothyroidism favor the response to therapy in metastatic breast cancer? Proc ASCO 1988;7:A77.

26. Wolter P., Stephan C., Decallonne B. et al. Evaluation of thyroid dysfunction as a candidate surrogate marker for efficacy of sunitinib in patients with advanced renal cell cancer. J Clin Oncol 2008;26S; abstr 5126.

27. Donskov F., Michaelson M.D., Puzanov I. et al. Comparative assessment of sunitinib-associated adverse events as potential biomarkers of efficacy in metastatic renal cell carcinoma. Annals of oncology 2012;23 (Suppl 9): ix259; abstr 7850.