

Выполнила интерн Могунова Е.А.

**ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ
МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ.
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ. ПРОГНОЗ
ЗАБОЛЕВАНИЯ.**

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ МПКР

Почти у 30% больных диагноз РП устанавливается на поздних стадиях заболевания с наличием отдаленных метастазов, при которых 5-летняя выживаемость не превышает 5-10%. В лекарственной терапии нуждается около 50% пациентов с ПКР.

Владимирова Л.Ю. Доклад на Российском международном симпозиуме по раку почки. 5-6 марта 2015г., Москва.

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РП

- Лучевая терапия
- Гормональная терапия
- Химиотерапия
- Иммуноterapia
- Таргетная терапия

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

РП обычно резистентен к лучевой терапии. Паллиативная лучевая терапия чаще всего показана в следующих случаях:

- ✓ болевой синдром обусловленный метастазами в кости**
- ✓ нерезектабельные метастазы в головной мозг**

- 1. Ljungberg B., Hanbury D.C., Kuczyk M.A. et al. Guidelines on renal cell cancer. European Association of Urology, 2009.**
- 2. National Comprehensive Cancer Network, Cancer- and Treatment- Kidney Cancer. Practice Guidelines in Oncology, 2009. v. 1.**

ГОРМОНОТЕРАПИЯ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РП

- Общий ответ на терапию медроксипрогестерона ацетатом (МПА) – 0-2%
- Общий ответ на терапию тамоксифеном – 0-5%
- Выживаемость больных, получавших гормональную терапию, не отличалась от выживаемости больных в контрольных и исторических когортах

ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РП

Значение цитотоксических препаратов в лечении РП невелико. РП – одна из наиболее устойчивых к химиотерапии опухолей.

- Суммарный ответ на терапию цитостатиками – 0-6%
- Устойчивость к химиотерапии часто связана с гиперэкспрессией гена множественной лекарственной устойчивости (MDR-1)
- Дополнительные механизмы лекарственной резистентности: гиперэкспрессия глутатиона, сурвинина, BCL-2

ЦИТОКИНОВАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПОЧКИ: ИНТЕРЛЕЙКИН-2 (ИЛ-2)

- Достижение длительной ремиссии возможно только у небольшого числа больных
- Наиболее эффективно лечение большими дозами ИЛ-2 при внутривенном введении
- Ни в одном рандомизированном исследовании не показано достоверное улучшение выживаемости при терапии ИЛ-2
- Выраженный спектр токсических реакций
- Молекулярные маркеры позволяют прогнозировать ответ на терапию ИЛ-2 (эксперессия карбонангидразы)

ЦИТОКИНОВАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПОЧКИ: ИНТЕРФЕРОН-АЛЬФА (ИФН)

- Терапия ИФН приводит к увеличению продолжительности жизни больных (в среднем на 3,8 мес)
- Эффект лечения нестойкий, длительные ремиссии наблюдаются редко
- ИФН эффективен у больных с благоприятным прогнозом (шкала MSKCC)
- Токсичность лечения нередко приводит к его отмене

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ МПКР

- ✓ **Цель – увеличение продолжительности жизни этих пациентов (увеличение общей выживаемости)**
- ✓ **Задача – перевести мПКР в хронически протекающее контролируемое заболевание**

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

Прогресс в понимании молекулярной биологии привел к открытию новых препаратов для лечения мПКР, относящихся к группе ингибиторов тирозинкиназ и ангиогенеза, а также ингибиторов сигнального пути mTOR:

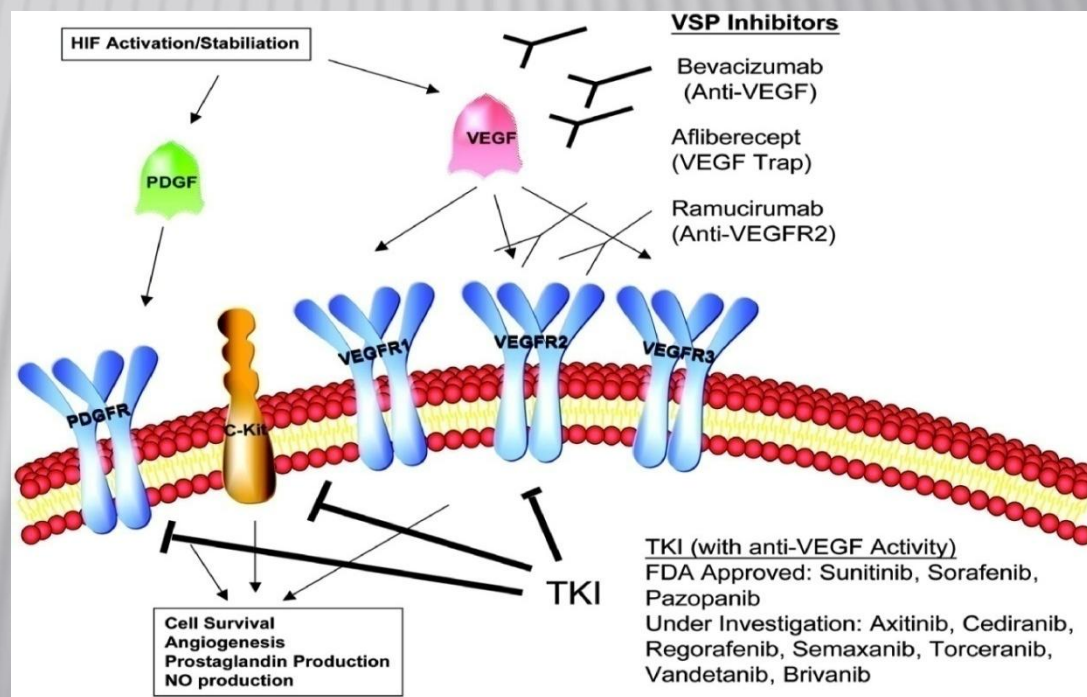
- ▣ **2005 г. – Сорафениб (Нексавар)**
- ▣ **2006 г. – Сунитиниб (Сутент)**
- ▣ **2007 г. – Темсиролимус (Торизел)**
- ▣ **2009 г. – Пазопаниб (Вотриент); Бевацизумаб (Авастин) + ИНФа; Эверолимус (Афинитор)**
- ▣ **2012 г. – Акситиниб (Инлита)**

ТАРГЕТНЫЕ ИНГИБИТОРЫ АНГИОГЕНЕЗА

Механизм действия основан на блокаде рецепторов участвующих в ангиогенезе, а так же апоптозе и пролиферации опухолевой клетки: VEGF-1,2,3 (сосудистого эндотелиального фактора роста), PDGFR (тромбоцитарного фактора роста) и некоторых других.

В лечении ПКР из данной группы используют:

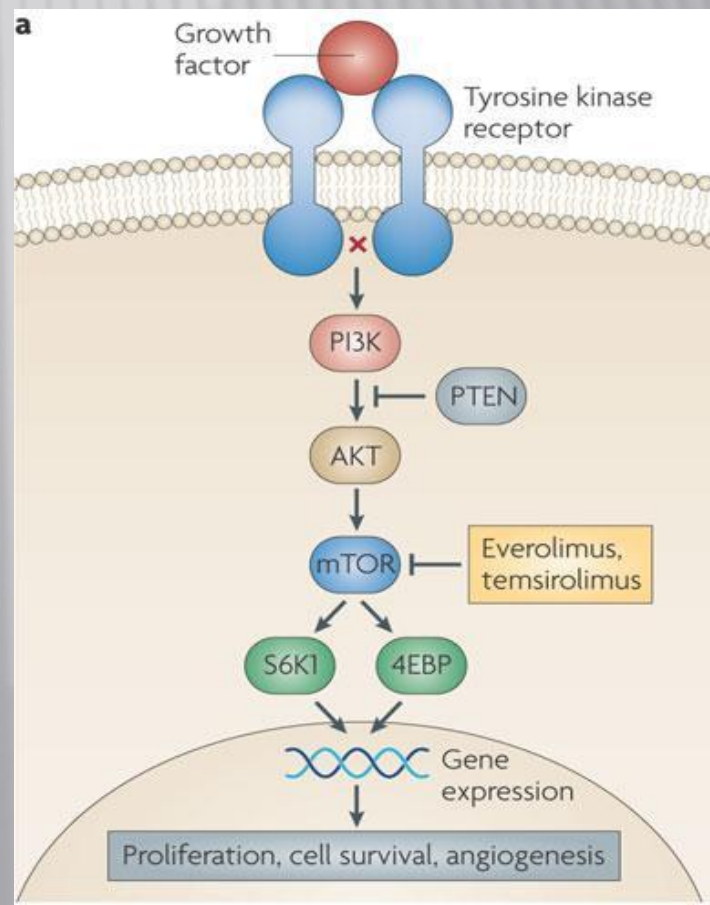
- *Бевацизумаб*
- *Сорафениб*
- *Сунитиниб*
- *Пазопаниб*
- *Акситиниб*



ТАРГЕТНЫЕ ИНГИБИТОРЫ СЕРИН/ТРЕОНИНОВЫХ КИНАЗ

Эта группа препаратов включает в себя ингибиторы mTOR, которая участвует в сигнальном пути пролиферации клеток и ангиогенезе (посредством HIF):

- Темсиролимус
- Эверолимус



КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ МПКР

- ✓ **Выбор наиболее эффективного препарата первой линии**
- ✓ **Выработка менее токсичных режимов применения препаратов**
- ✓ **Понимание оптимальной последовательности использования лекарственной терапии**
- ✓ **Поиск новых мишеней для противоопухолевого воздействия**

КРИТЕРИИ ВЫБОРА ТАРГЕТНОГО ПРЕПАРАТА ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ МПКР

✓ Прогноз и общесоматическое состояние пациента

✓ Непосредственные цели терапии (целесообразность максимального уменьшения размеров метастатических очагов, увеличение времени до прогрессирования и продолжительности жизни)

✓ Предполагаемая токсичность и переносимость с учетом сопутствующих заболеваний (ИБС, АГ, диабет, гепатиты, угроза кровотечений, протеинурия, нефротический синдром и др.)

✓ Сохранение качества жизни пациента

✓ Удобство назначения препарата

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ МПКР

При назначении лечения пациентам с мПКР рекомендуют проводить тщательный отбор больных на основании прогностических факторов моделей: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center или D.Y. Heng

-
- На сегодняшний день прогноз заболевания при мПКР определяется на основании нескольких прогностических моделей. В эпоху применявшейся ранее неспецифической иммунотерапии были разработаны критерии MSKCC (Memorial SloanKettering Cancer Center – Мемориальный онкологический центр им. Слоуна – Кеттеринга, США)

ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ ПКР

(НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ПО MSKCC *)

***MSKCC** – Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (R. Motzer и соавт.)

1. Motzer R.J. et al. J Clin Oncol 1999;17(8):2530-40.

2. Motzer R.J. et al. J Clin Oncol 2002;20(1):289-96.

Соматический статус по шкале Карновского < 70%

Активность ЛДГ > 1,5 ВГН

Уровень скорректированного кальция сыворотки крови > 10 мг/дл

Уровень гемоглобина <13 г/дл

Отсутствие в анамнезе нефрэктомии

Время от установления первичного диагноза ПКР до начала терапии < 1 года

0 факторов – благоприятный прогноз (медиана выживаемости 30 мес.)

1-2 фактора – промежуточный прогноз (м.в. – 14 мес.)

3 и более факторов – неблагоприятный прогноз (м.в. – 5 мес.)

-
- С появлением в клинической практике таргетных препаратов, таких как ингибиторы mTOR (mammalian target of rapamycin), в частности темсиролимуса, G. Hudes и соавт. предложили прогностическую модель, включающую пять прогностических факторов MSKCC и дополнительный фактор – количество метастатических очагов в органах ≥ 26 . D. Heng и соавт. (2009) выделили шесть неблагоприятных факторов, которые коррелируют с худшей выживаемостью.

ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ ПКР

(НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ПО D.Y. HENG С СОАВТ.)

Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. J Clin Oncol 2009;27(34):5794-9.

Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. Lancet Oncol 2013;14(2):141-8.

Соматический статус по шкале Карновского < 80%

Показатели нейтрофилов > ВГН

Уровень скорректированного кальция сыворотки крови > ВГН (10 мг/дл)

Уровень гемоглобина < ВГН (13 г/дл)

Число тромбоцитов > ВГН

Время от установления первичного диагноза ПКР до начала терапии < 1 года

0 факторов – благоприятный прогноз (медиана выживаемости 43,3 мес.)

1-2 фактора – промежуточный прогноз (м.в. – 22,5 мес.)

3 и более факторов – неблагоприятный прогноз (м.в. – 7,8 мес.)

ПРИМЕРНЫЙ АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ МПКР

	Группа риска	Стандарт лечения	Возможные варианты лечения
Светлоклеточный рак			
1-я линия терапии	Низкий или промежуточный риск	Сунитиб Бевацизумаб + интерферон-α Пазопаниб	Интерлейкин-2 Сорафениб
	Высокий риск	Темсиролимус	Сунитиниб
2-я линия терапии	Ранее получавшие цитокины	Сорафениб Пазопаниб	Сунитиниб
	Получавшие ингибиторы тирозинкиназ	Эверолимус	Акситиниб

Онкология. Национальное руководство. Краткое издание /под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013 – С. 388.

-
- На сегодняшний день очень мало данных об эффективности лекарственной терапии при несветлоклеточном варианте рака почки. Сунитиниб, сорафениб или темсиролимус могут рассматриваться в качестве возможного лекарственного подхода с ограниченной эффективностью при папиллярном и хромофобном вариантах ПКР. При раке из собирательных трубочек возможно назначение химиотерапии с включением цисплатина (карбоплатина) и гемцитабина.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

