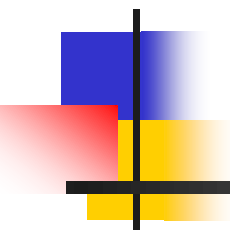
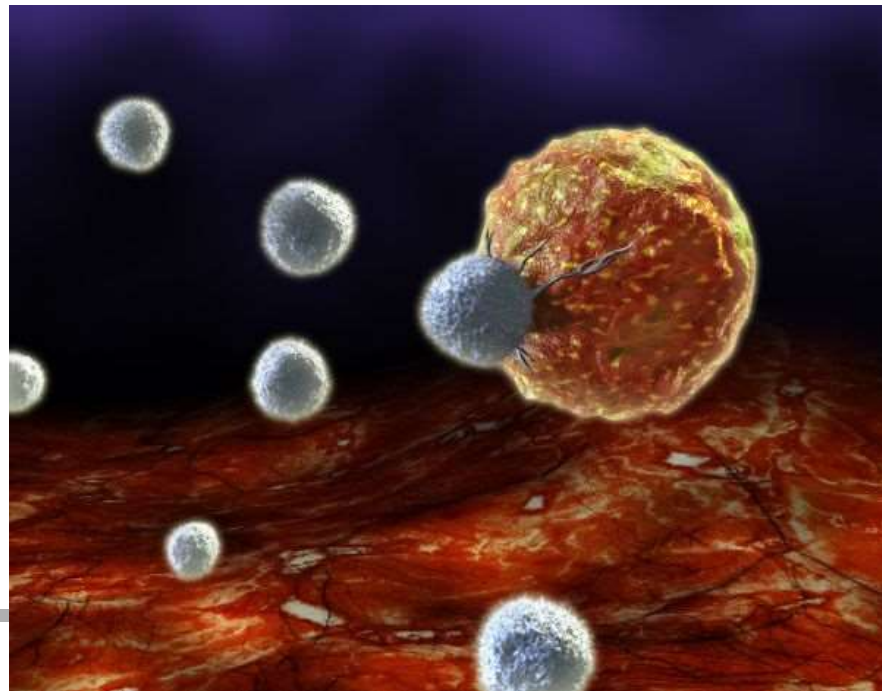
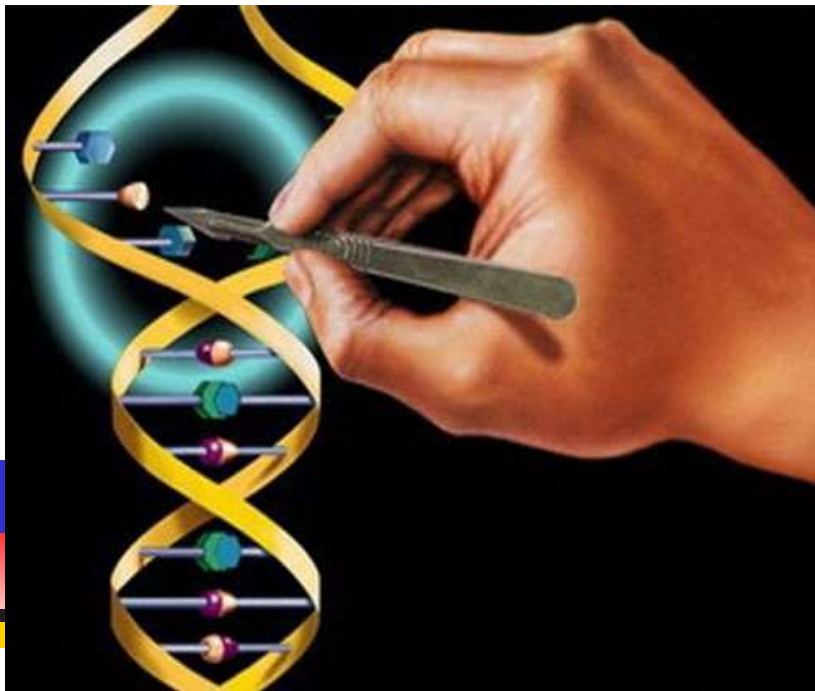


# **Таргетная терапия в лечении диссеминированных опухолей. Новые достижения в терапии метастатического рака почки и меланомы кожи.**



---

ГБУЗ ООД  
Зав.дневным стационаром  
по химиотерапии  
Прокофьева Е.П.



На сегодняшний день главным  
направлением в развитии  
лекарственной терапии  
злокачественных опухолей является  
**ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ**

# Рак- это болезнь генов на клеточном уровне.

Таргетные препараты - самый новый и перспективный класс противоопухолевых средств, на который возлагаются большие надежды. Считается, что они стали той самой **"волшебной пулей"**, которая сможет истребить болезнь, не повредив самому организму.



С каждым годом все больше появляется новых молекул, а, следовательно, арсенал онколога существенно расширяется. Встает вопрос правильной последовательности назначения препаратов.



# Прогресс в терапии метастатического почечно-клеточного рака.

- До 2005г. мПКР – рефрактерный к системной терапии, лишь небольшая доля пациентов чувствительна к ИТ.
- Медиана ОВ -1 год, 5-летняя выживаемость – менее 20%.
- В период с 2005г. по 2013г. зарегистрировано 7 таргетных препаратов с доказанной эффективностью, их последовательное применение –стандарт в лечении мПКР и успех в терапии.
- Медиана ОВ – более 2 лет.



## 2 класса таргетных препаратов: анти-VEGF и анти -mTOR.

- По количеству зарегистрированных таргетных препаратов рак почки оказался лидером среди всех солидных злокачественных опухолей у взрослых.
- За весьма короткий промежуток времени в клиническую практику вошло множество препаратов, показавших более высокую активность при почечно-клеточном раке (сорафениб, сунитиниб, бевацизумаб, темсиролимус, пазопаниб, эверолимус, акситиниб). На подходе еще несколько препаратов с аналогичным механизмом действия.





# Меланома

Меланома является одной из наиболее агрессивных опухолей человека, заболеваемость которой проявляет тенденцию к стремительному росту во всем мире.

Диссеминированная меланома кожи является крайне неблагоприятным заболеванием. Успехи химиотерапии меланомы более, чем скромные.

медиана продолжительности жизни больных на этапе диссеминации колеблется от 6 до 9 месяцев, 5-летняя выживаемость – менее 5%.



метастазы в легкие и головной мозг являются наиболее частой причиной смерти и встречаются в 48-59% случаев.

- Выживаемость среди больных метастатической меланомой увеличилась примерно на 65% по сравнению с больными, которые проходили только курс химиотерапии. После курса лечения таргетными препаратами у более половины больных наблюдалось уменьшение размеров опухоли, по меньшей мере, на 30%.





# Таргетные препараты в терапии диссеминированной меланомы

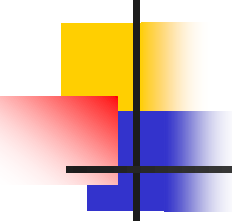
В 2011 году был разрешен к применению в онкологии новейший таргетный препарат для лечения меланомы — **Зельбораф (Вемурафениб)** и другие ингибиторы Braf мутаций.

Новые таргетные препараты, требуют дополнительного обследования : установить наличие мутации BRaf , только в этом случае дорогостоящий препарат сможет помочь пациенту.

Новые таргетные препараты :

- Тафинлар (дабрафениб) ,
- Мекинист (траметиниб)





Особенностью таргетных препаратов является то, что они могут перевести активно растущую злокачественную опухоль в хроническое заболевание.

---

Основная цель таргетной терапии - добиться максимальной выживаемости пациентов при удовлетворительном качестве жизни.



# Ожидаемая эффективность может быть не получена из-за неприемлемой токсичности.

- Побочные эффекты, связанные с целевой терапией, являются результатом биологического действия этой группы препаратов. Значительно отличаются от осложнений ХТ.
- Как правило, они обратимы, но в ряде случаев могут быть жизнеугрожающими и даже приводить к смерти.



# Артериальная гипертензия при терапии ингибиторами тирозинкиназ.

- АГ является достоверным фактором прогноза эффективности таргетной терапии.



## Что делать?

- Регулярный контроль АД
- Коррекция пероральными антигипертензивными препаратами (стандартная терапия диуретиками, блокаторами кальциевых каналов, бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента)




## Кровотечение на фоне ингибиторов VEGF

---

Различают 2 вида кровотечения на фоне таргетной терапии:

- а) умеренное спонтанное кровотечение из слизистых и кожи (на фоне терапии бевацизумабом у 20-40% б-х носовое кровотечение)
- б) кровотечение из опухоли
  - Безусловно, локализация опухоли определяет риск геморрагии. При рака почки речь идет о незначительных носовых кровотечениях 1-2 степени тяжести. Сходные результаты при терапии сунитинибом и сорафенибом. Но при легочных метастазах рака почки высокий риск легочных кровотечений.

# Со стороны кожи

- 
- Угревидноподобная сыпь (до 85%)
  - Кожный зуд, приводящий к появлению расчесов и вторичному инфицированию (*Staphylococcus aureus* или *Herpes simplex*).
  - Ладонно-подошвенный синдром (один из дозолимитирующих симптомов, встречается у 20-30% больных.)
  - синдром Стивенса-Джонсона, везикулобуллезный дерматит, токсический эпидермальный некролиз.
  - Изменение цвета волос (седина наиболее часто при терапии вотриентом и сутентом)



# Реакция на сорафениб (НЕКСАВАР).



## *Дерматологическая реакция 3 степени*



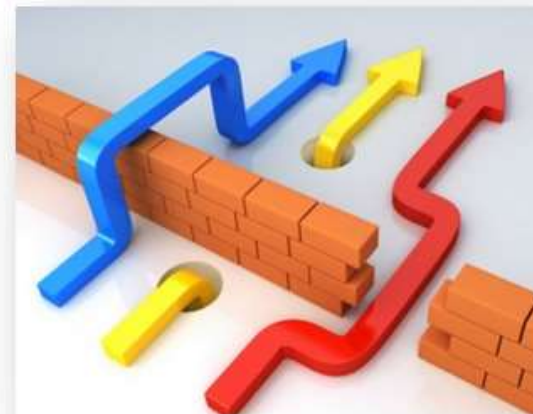
*К сожалению, ни один таргетный препарат не способен излечить прогрессирующую меланому и рак почки. Проблема резистентности и осложнений...*

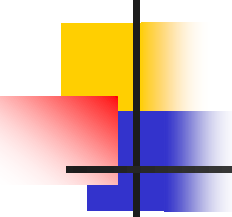


## Следующий шаг в лечении метастатического рака почки и метастатической меланомы. Это новые препараты, новый подход иммунотерапии.

Всего пару лет началась эра **ингибиторов PD-1 и PD-L1** — принципиально новых иммуноонкологических препаратов, нацеленных на восстановление естественного иммунитета опухоли. Блокируя рецептор PD-1 или его лиганд PD-L1, препараты делают опухоль «видимой» для иммунитета и обезоруживают ее. Далее Т-клетки самостоятельно справляются с болезнью, и опухоль регрессирует.

Эти препараты получили статус «прорывных». Они изменили тактику лечения и международные руководства, по меланоме, раку почки, мочевого пузыря и других.





# У некоторых больных достигаются поистине фантастические результаты

---

- - остановка роста опухоли, а у некоторых больных – существенный регресс заболевания. Например, может наблюдаться временная «вспышка» заболевания и только после — регресс.
- Или, напротив, пациент может выглядеть резистентным к лечению и ответить на него отсроченно — в том числе через несколько месяцев после прекращения терапии. Результат может оказаться схожим с картиной полного исцеления !
- Представители **анти- PD-1 препаратов:**  
ЕРВОЙ(Ипилимумаб),  
ОПДИВО(Ниволумаб),  
КИТРУДА(Пембролизумаб) — это моноклональные антитела.
- С 2016г. Эти препараты активно начали применяться для лечения больных генерализованной меланомой и раком почки.
- с 2018г. – Ниволумаб начал применяться в ГБУЗ ООД г. Пензы.

# Новый иммунотерапевтический подход отличается от таргетных тем, что он лучше переносится . Но...

- Но есть обратная сторона медали: совершенно новый спектр токсических осложнений при использовании этого подхода.
- И все они носят аутоиммунный характер. Это и аутоиммунный нефрит, пневмонит, гепатит и т.д.
- Эти осложнения непредсказуемы, они могут развиваться фактически на пустом месте. И назначая глюкокортикоиды для лечения осложнений, мы блокируем противоопухолевый иммунный ответ, и эффект иммунотерапии исчезает!
- Таким образом риск крайне опасных осложнений гораздо выше, чем возможная польза от данного вида лечения...





# «Каждый пациент имеет право на спасение и новые формы лечения»

В.С.Репин Академик РАМН

