



**Опыт применения эверолимуса у  
больных с трансплантированной  
почкой и онкологической патологией.**

**Л.Ю. Журавлева  
(ГБУЗ «ЧОКБ»)**

**Екатеринбург  
2015 год**

# Опухоли у реципиентов почки

## Рак после трансплантации почки в США

Частота большинства злокачественных новообразований у реципиентов почки выше, чем в общей популяции

Тип опухоли	Превышение риска по сравнению с общей популяцией
Кишечник, желудок, пищевод, поджелудочная железа, легкое, простата, яичники, молочные железы	2
Яички, мочевой пузырь	3
Меланома, лейкемия, гепатобилиарные опухоли, цервикальные и вульвовагинальные опухоли	5
Почки	15
Саркома Капоши, не-Ходжскинская лимфома, не меланомный рак кожи	20

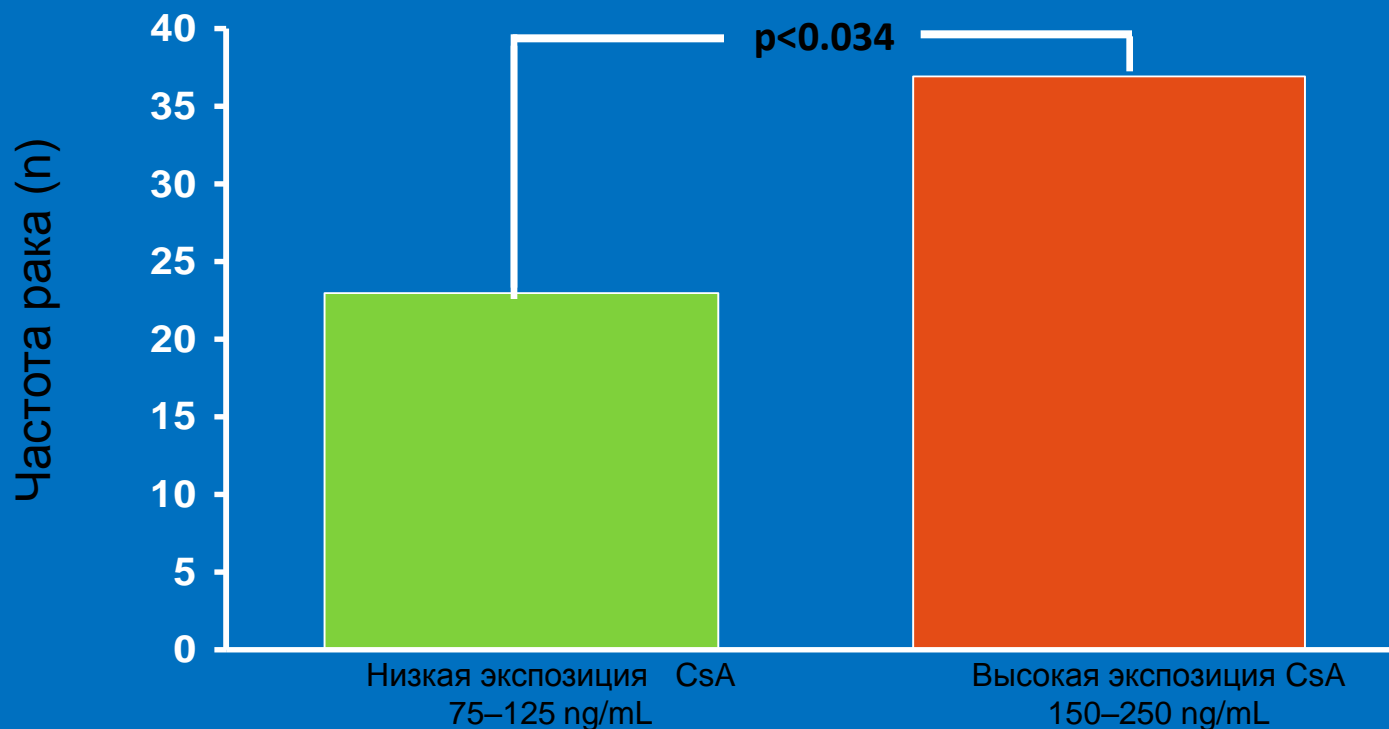
# Факторы риска развития опухоли после трансплантации

- К пациентам после трансплантации применимы стандартные факторы риска<sup>1</sup>
  - Генетическая предрасположенность
  - Пожилой возраст
  - Факторы окружающей среды (канцерогены, избыточная инсоляция)
- Дополнительные специфические факторы риска у пациентов после трансплантации
  - Длительность и тип иммуносупрессии
    - у пациентов, получающих иммуносупрессию при лечении других заболеваний (ревматоидный артрит) также развиваются опухоли<sup>2</sup>
  - Как показали доклинические исследования, иммуносупрессивные препараты могут повышать прогрессирование опухолей<sup>3</sup>

1. Valantine H. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:557–64; 2. Morath C *et al. J Am Soc Nephrol* 2004;15:1582–8;  
3. Hojo M *et al. Nature* 1999;397:530–4

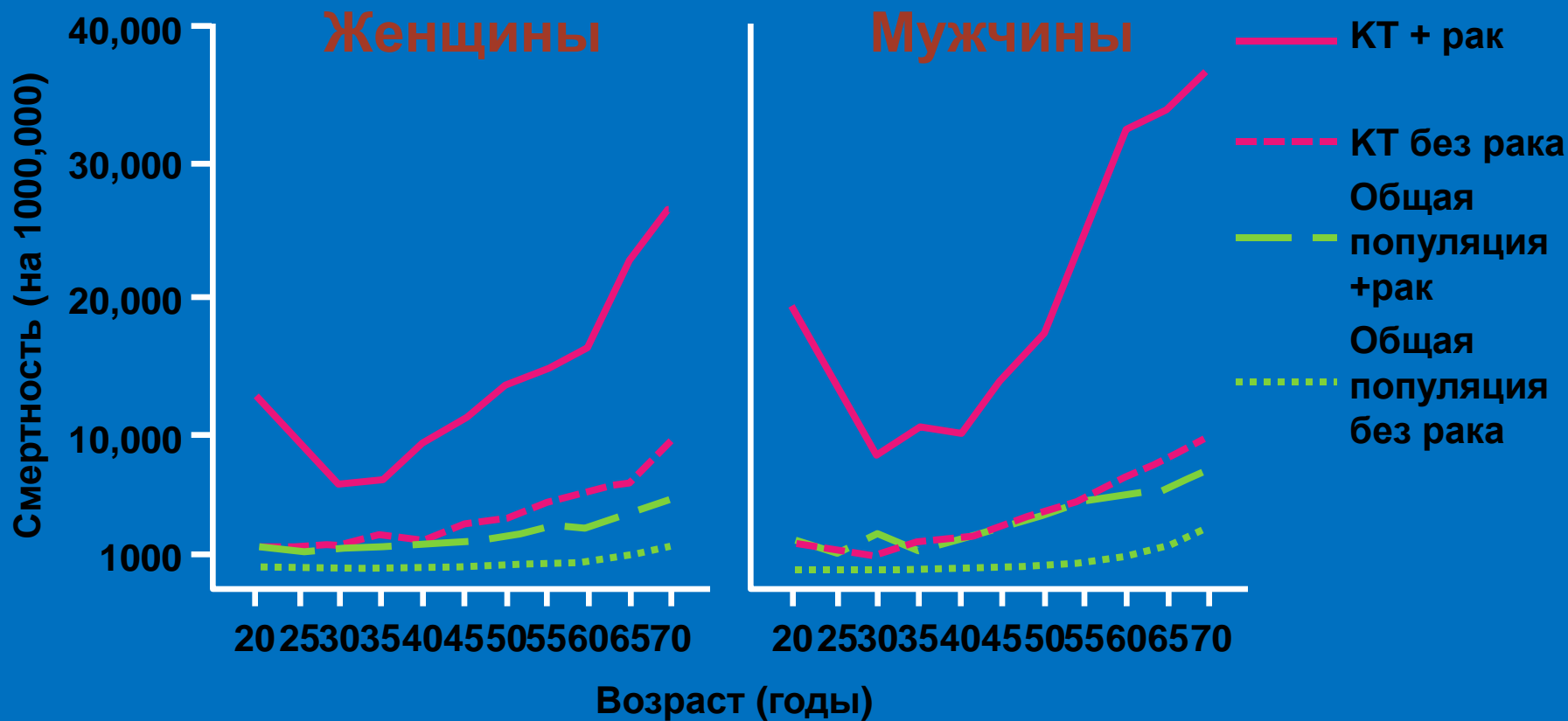
# Экспозиция иммуносупрессивного препарата определяет риск развития рака после трансплантации

231 реципиент почки; 5 лет наблюдения



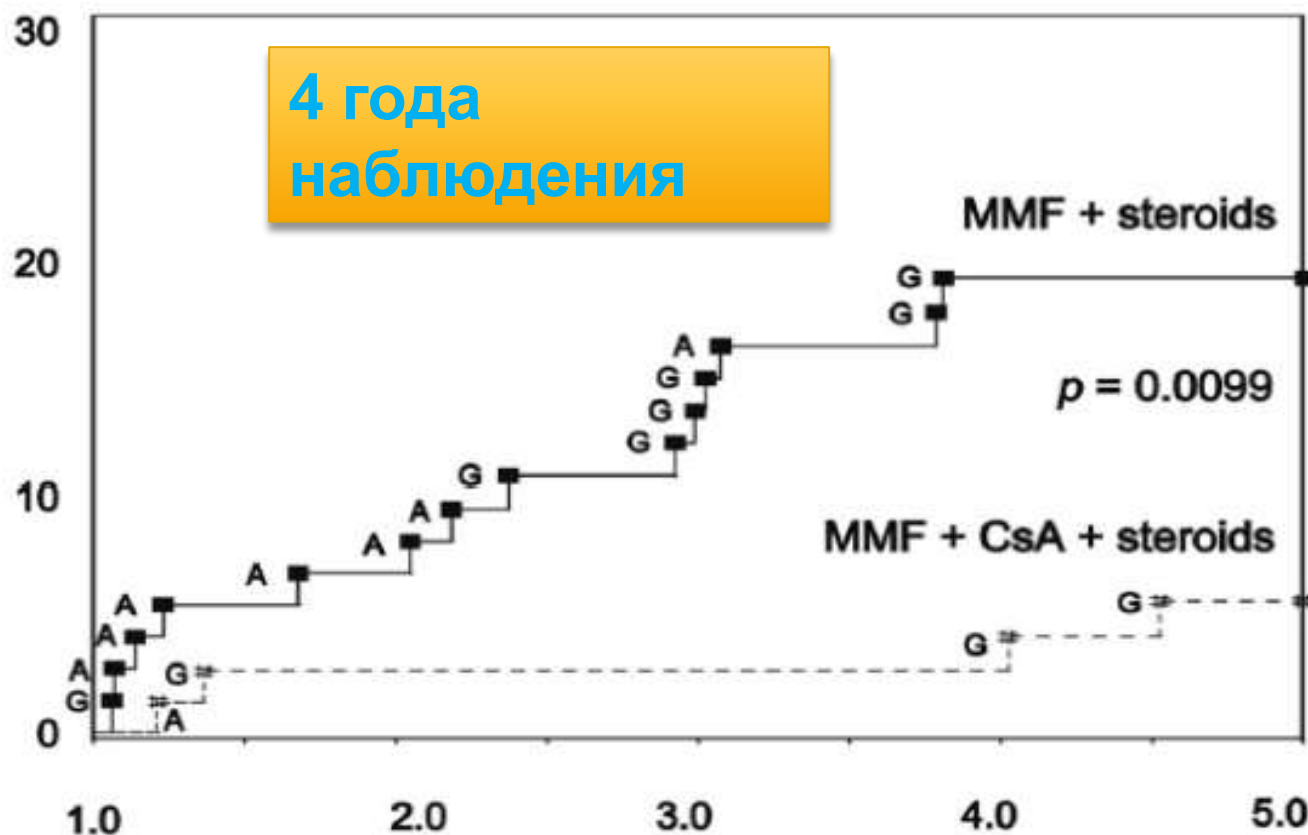
CsA-циклоспорин

# Смертность у пациентов после трансплантации почки (КТ) с или без онкологии по сравнению с общей популяцией



# Простое снижение экспозиции ингибиторов кальциневрина в рамках стандартной иммуносупрессии – риск увеличения частоты острого отторжения и потери трансплантата

Кумулятивная частота  
AR и GL (%)



Время (годы)

AR-острое отторжение;  
GL – потеря трансплантата

# Вывод

- *Простая минимизация стандартной иммуносупрессии чревата увеличением риска отторжения*
- *Эверолимус и циклоспорин дополняют механизм действия друг друга и обладают синергизмом иммуносупрессивного эффекта = **в присутствии циклоспорина экспозиция эверолимуса повышается***



- ***Следовательно, только Эверолимус с первого дня после трансплантации может обеспечить возможность снижать экспозицию циклоспорина без риска отторжения за счет собственного мощного иммуносупрессивного эффекта и сохранения достаточного комплементарного эффекта циклоспорина (влияние циклоспорина на первый сигнал!)***
- *Эверолимус обеспечивает не только иммуносупрессивный эффект, но и проявляет противоопухолевый, противовирусный и антипролиферативный эффект*

# Эверолимус подавление сигнального пути mTOR



m-TOR-мишень рапамицина у млекопитающих; CMV-цитомегаловирусная инфекция; ХТН-трансплантационная нефропатия; САV-вакулопатия трансплантированного сердца

1. Ponticelli C. *Transpl Int* 2008;21:2–10; 2. Hudes GR. *Cancer* 2009;115:2313–2320; 3. Buell JF et al. *Transplantation* 2005;80(Suppl):S254–264; 4. Contreras A et al. *Transplant Proc* 2008;40:S9–12; 5. Eisen H. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(Suppl 3):iii9–13; 6. Schuler W et al. *Transplantation* 1997;64:36–42

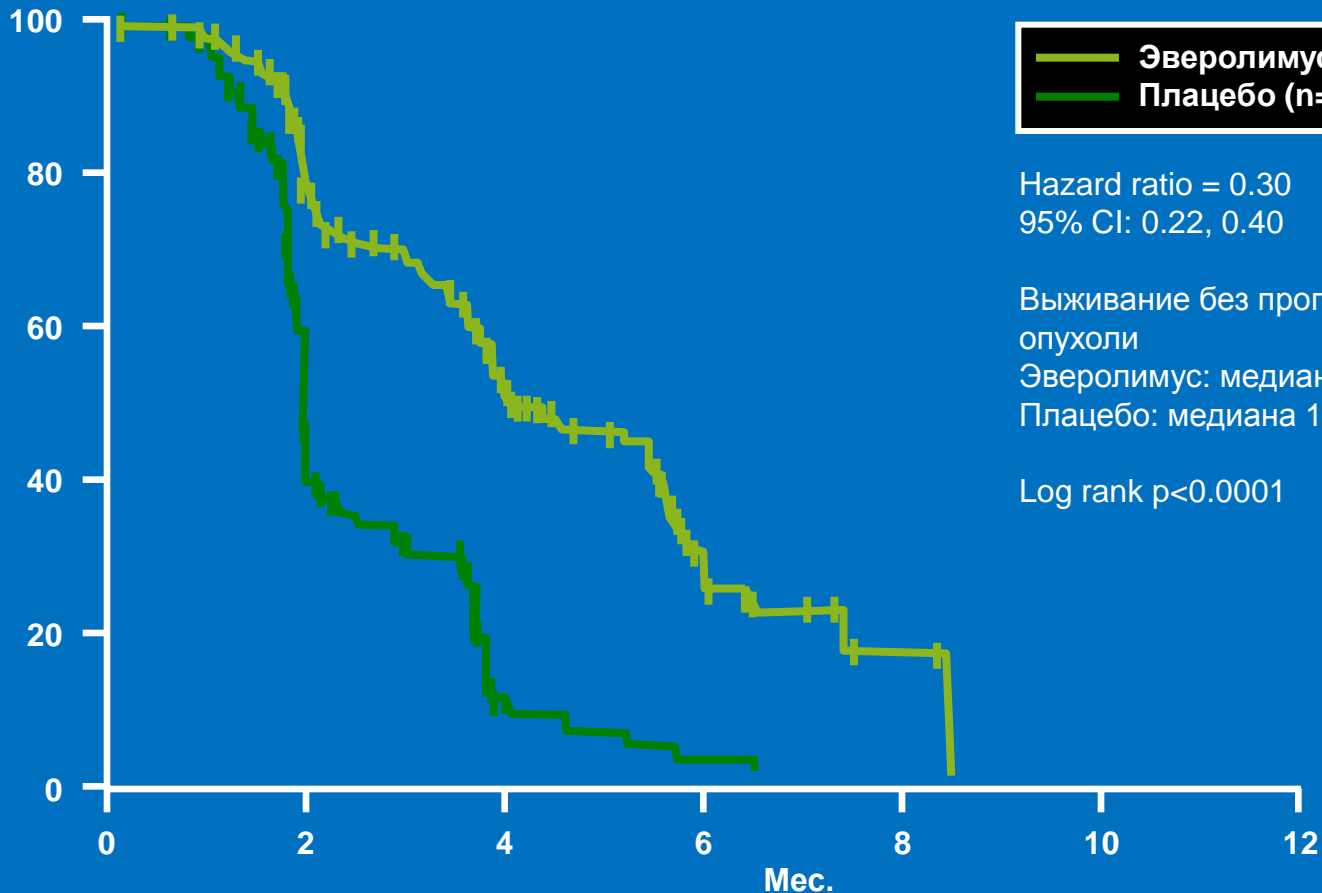


## Снижение частоты вновь возникших опухолей на фоне терапии PSI по сравнению с режимами на основе CNI

Группа препаратов	Число трансплантатов	<i>De novo</i> новообразования		<i>De novo</i> не кожные солидные опухоли	
		n	%	n	%
Сиролимус/Эверолимус монотерапия	504	3	0.60	0	0
Сиролимус/Эверолимус + CsA / такролимус	2321	14	0.60	11	0.47
CsA / такролимус монотерапия	30,424	552	1.81	304	1.00

# Эверолимус повышает число выживших пациентов без прогрессирования клеточной карциномы почки

Вероятность (%)



Эверолимус (n=272)  
Плацебо (n=138)

Hazard ratio = 0.30  
95% CI: 0.22, 0.40

Выживание без прогрессирования опухоли  
Эверолимус: медиана 4.0 мес.  
Плацебо: медиана 1.9 мес.

Log rank  $p < 0.0001$

Эверолимус  
Плацебо

Мес.	0	2	4	6	8	10	12
Эверолимус	272	132	47	8	2	0	0
Плацебо	138	32	4	1	0	0	0

# Влияние Эверолимуса на развитие опухоли: доказательства

## ○ Доклинические исследования

- Было показано, что применение Эверолимуса
  - Индуцирует апоптоз эпителиальных клеток и обратное развитие Akt-зависимой неоплазии<sup>1</sup>
  - Снижает объем опухоли и подавляет ее рост<sup>2</sup>
  - Повышает чувствительность клеток опухоли к апоптозу, индуцированному ДНК-повреждающими средствами<sup>3</sup>

## Клинические исследования

- Быстрая конверсия с СНИ на Эверолимус хорошо переносится у пациентов с опухолями, получающих поддерживающую иммуносупрессию, однако у пациентов с хронической нефропатией преимуществ может быть меньше<sup>4</sup>

1. Majumder PK *et al. Nat Med* 2004;10:594–601; 2. Boulay A *et al. Cancer Res* 2004;64:252–61;  
3. Beuvink I *et al. Cell* 2005;120:747–59; 4. Fernandez A *et al. Trans Proc* 2006;38:2453–55



# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ, ПАЦИЕНТ Б., 1951 ГОДА ( 64 года)

1990 ГОД

- Хронический гломерулонефрит, латентная форма, АГ 2 ст. ХБП С 2 А 3 ( нефробиопсия не проводилась)
- Периндоприл , дипиридамолом, статины

1998 ГОД

- Хронический гломерулонефит, латентная форма , АГ 3.ХБП С 4 А3
- Кордафлекс, статины , коррекция кальциевого обмена , диуретики, сорбенты, кетоаналоги незаменимых аминокислот( кетостерил) , диета

2004 ГОД

- Программный гемодиализ 3 раза в неделю
- Антигипертензивная терапия , коррекция кальциево-фосфорного обмена , статины , эритропоэтин



# Клинический случай , пациент Б.

2007 ГОД  
МАЙ

- Аллотрансплантация трупной почки, индукция – базиликсимаб 40 мг ( город Екатеринбург, СОКБ ), функция своевременная , ХБП С 2 Т , на 14 дней перевод в ГБУЗ «ЧОКБ»
- ГКС ( 2 таблетки), циклоспорин ( С0-160-180 нг/мл), микофеноловая кислота ( 1440 мг), периндоприл , ко-тримоксазол , валганцикловир

2007 ГОД  
ИЮНЬ

- ГБУЗ ЧОКБ -На 21 день после трансплантации почки пневмония двухсторонняя, лейкопения до 1, 2 лейкоциты , на 29 день обнаружены в мокроте пневмоцисты , ИВЛ 10 дней , сепсис , ИТШ , реанимация 18 дней, 3 сеанса гемодиализа , 1 сеанс продленной ВВГДФ
- Ко -тримоксазол 10 мг /кг до 21 дня , меропенем , противогрибковые , противовирусные препараты , отмена микофеноловой кислоты , ГКС через инфузomat с учетом клиренса креатинина

2007 ГОД  
АВГУСТ

- Появление пятен бурого и фиолетового цвета на стопах , голеньях и кистях Биопсия кожи , результат-Саркома Капоши , стадия пятна ,осмотр онколога, незначительные явления гиперазотемии
- Эверолимус (концентрация 3-4 нг/мл) , циклоспорин ( концентрация 60-70 нг/мл), метилпреднизолон 8 мг



# Клинический случай, пациент Б.

**Октябрь  
2007 ГОД**

- Купирование явлений саркомы Капоши, следы гиперпигментации, нормализация функции почки, нормализация показателей ОАК
- Терапия прежняя- снижение ГКС до 1 таблетки метилпреднизолон

**Март 2008  
ГОД**

- Гиперплазия десен ( циклоспорин 40-50 нг/мл)
- Смена циклоспорина на такролимус (концентрация такролимуса 4-6 нг/мл)

**Май 2008  
ГОД**

- Биопсия трансплантированной почки ( признаков нефротоксичности, отторжения не выявлено), гломерулосклероз 9%
- Снижение дозы ГКС до 2 мг метилпреднизолона



# Клинический случай , пациент Б.

**Март 2014  
ГОД**

- ТЭЛА мелких ветвей ( доказано данными КТ легких и сцинтиграфия легких , СДПЖ до 60 мм.рт.ст ) , источник вены нижних конечностей
- Консервативная терапия ( НМГ , варфарин )

**2015 ГОД**

- Функция трансплантата соответствует ХБП С 3А ( СКФ – 58 по СКД-ЕРІ) Т А 3 , АГ 1 ст ( целевой уровень достигнут )
- Получает- Эверолимус 0,75 мг и 0, 5 мг , такролимус 1, 5 мг и 1 мг бисопролол , периндоприл , аспирин

**2015 ГОД**

- Эверолимус от ноябрь 2015 год – 3,2 нг/мл
- Такролимус от ноября 2015 год -4, 6 нг/мл



# Клинический случай , пациент Т., 1963 год ( 52 года )

1997 ГОД

- Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, АГЗ ст .ХБП С 3 А . ( СКФ-52) .Вторичная подагра .
- Антигипертензивные, статины , сорбенты , петлевые диуретики, аллопуринол

1999 ГОД

- Стадия ХБП 5 Д.
- Программный гемодиализ 3 раза в неделю

2000 ГОД

- Аллотрансплантация почки в городе Екатеринбург октябрь ( СОКБ ), индукция-базилексимаб 40 мг , функция своевременная , в послеоперационном периоде нагноение раны , массивный курс антибактериальной терапии
- ГКС ( преднизолон 10 мг ) + микофеноловая кислота 1440 мг + циклоспорин ( С0-150-180 нг/мл )





# Клинический случай , пациент Т.

2000-2007  
ГОД

- Функция трансплантата удовлетворительная, протеинурия в пределах нормы ,АГ ( достигнут целевой уровень ), обострение подагры 1-2 раза в год , ежегодное обследование ( онконастороженность )
- ГКС ( преднизолон 5 мг ) + микофеноловая кислота 1440 мг + циклоспорин ( С 0-130-140 нг/мл)

2007 ГОД

- Поездка на Бали , далее острый бронхит – повышение креатинина , мочевины, калия , протеинурия, субфебрильная температура, по данным УЗИ трансплантата- увеличение размеров трансплантата, незначительное повышение АД ,биопсия трансплантата- отторжение **Banff-2A**
- Пульс-терапия ГКС в дозе 2 грамма , иммуноглобулины , увеличение дозы ГКС до 2- таблеток , конверсия на такролимус ( 6-7 нг/мл )

2008 ГОД

- Отторжение купировано , через 6 месяцев контрольная нефробиопсия , 10 % склероза , нормализация уровня азотемии , купирование протеинурии
- ГКС ( преднизолон 5м мг ) , микофеноловая кислота 1440 мг, такролимус ( 6-8 нг/мл)



# Клинический случай, пациент Т.

2009 ГОД

- Анемия , ускорение СОЭ , снижение сыв.железа , фолиевой кислоты , обнаружено образование собственной правой почки по данным УЗИ , КТ почек – опухоль почки , скintiграфия костей норма , данных за mets не выявлено
- Нефрэктомия справа, гистологически- светлоклеточный рак почки

2009 ГОД

- Осмотр онколога , согласование тактики
- Отмена микофеноловой кислоты , эверолимус ( 4-5 нг/мл) , такролимус ( 4-5 нг/мл) , преднизолон 5 мг

2010 ГОД

- Тромбоз бедренной вены справа, ДП вен нижних конечностей – флотирующий тромб
- Эмболэктомия из общей бедренной вены , лигирование бедренной вены



# Клинический случай, пациент Т.

2010 ГОД

- Тромбоз бедренной вены
- НМГ , Варфарин , отмена ГКС

2015 ГОД

- Аллотрансплантация почки 2000 год , ХБП С 2Т ( СКФ- 80 по СКД-ЕРІ) А2 , АГ ( достигнутый уровень) , данных за прогрессирование онкопатологии не выявлено
- Эверолимус 0,5 мг 2 раза в день , такролимус 1,5 мг 2 раза в день , статины , моксонидин , телмисартан , аллопуринол , лечение у гемостазиолога

2015 ГОД

- Эверолимус от октября 3, 4 нг/мл
- Такролимус от октября 4, 2 нг/мл



СПАСИБО

---



**БЛАГОДАРЮ  
ЗА ВНИМАНИЕ!**

