

И.В. ЧЕРНЫШЕВ,  
Ю.В. САМСОНОВ,  
Р.А. КУЗНЕЦОВ

НИИ урологии  
Росмедтехнологий

# Современные возможности медикаментозного лечения распространенного рака почки

*Проблема лечения диссеминированных форм почечноклеточного рака (ПКР) занимает чрезвычайно важное место в клинической онкоурологии. Об этом свидетельствует тот факт, что показатель смертности в России от ПКР в 2008 г. составил 3,67 на 100000 населения, абсолютное число – 8193 человека. Прирост показателя смертности с 1999 г. по 2008 г. составил 13,57% (1).*

**В** мире выявляют ПКР более чем у 200000 человек ежегодно. ПКР составляет 2-3% в структуре онкологических заболеваний в целом. В странах Евросоюза в 2006 г. выявлено 63000 новых случаев ПКР, 26000 больных с данным заболеванием умерли.

У 25-30% больных первично выявляется рак почки, у 20-30% после выполненного хирургического лечения развивается метастатический процесс. Показатели выживаемости больных диссеминированным ПКР также разочаровывают: медиана общей выживаемости и 5-летняя выживаемость, как правило, не превышают 10-13 месяцев и 5%, соответственно (2).

Различные цитотоксические и гормональные препараты, так же как и их сочетание, оказались малоэффективными, а общие принципы химиотерапии, которые используются при лечении опухолей других локализаций, неприменимыми при ПКР.

Основными методами лечения распространенного ПКР являются:

**1) химиотерапия** – суммарный ответ на цитостатики 0-6%, по данным рекомендаций EAU, химиотерапия в монорежиме у больных с метастатическим ПКР не является эффективной (СР-В);

**2) гормональная терапия** (антиэстрогены и прогестины) – суммарный ответ не превышает 0-5%;

**3) хирургическое удаление метастатических очагов** возможно лишь при солитарных и единичных очагах и при хорошем общем статусе больного;

**4) лучевая терапия** используется только у больных ПКР с нерезектабельными метастазами в головной мозг или костными метастазами, не отвечающими на другие консервативные методы лечения. Лучевая терапия костных метаста-

зов позволяет значительно снизить болевой синдром и улучшить качество жизни больных (3);

**5) иммунотерапия** – на протяжении двух последних десятилетий неспецифическая иммунотерапия прочно занимала ведущие позиции в лечении метастатического ПКР. В настоящее время накоплен достаточный опыт применения препаратов интерферона- $\alpha$  (ИНФ- $\alpha$ ) и интерлейкина-2, как в монорежиме (в настоящее время ИНФ- $\alpha$  больше не является стандартом первой линии терапии при метастатическом ПКР (EAU, 2009) или в сочетании друг с другом, так и в комбинации с различными химио- и гормонопрепаратами. Суммарный ответ на иммунотерапию колеблется от 10% до 20%, при этом эффект лечения нестойкий, ремиссии непродолжительные, а частота побочных реакций остается высокой. По данным ряда исследователей, иммунотерапия цитокинами эффективна не более чем у 20% больных (4);

**6) симптоматическая терапия;**

**7) таргетная терапия.**

Последние достижения молекулярной биологии позволили разработать несколько новых препаратов для лечения метастатического ПКР. В основе таргетной терапии – воздействие на ангиогенез опухоли, так как рост и прогрессия опухоли определяется двумя процессами: пролиферацией и, соответственно, ангиогенезом, с увеличением потребности быстро размножающихся клеток. Особенностями таргетной терапии являются: воздействие

**Сорафениб (Нексавар) может быть рекомендован в качестве первой линии терапии больным неоперабельным местно распространенным и диссеминированным раком почки групп хорошего и умеренного прогноза MSKCC. Для него характерен удовлетворительный профиль толерантности; проявления токсичности терапии, как правило, имеют I и II степень тяжести и легко контролируются. Нексавар обеспечил достоверное улучшение выживаемости без прогрессирования вне зависимости от группы риска MSKCC.**

на «мишень», предсказанность эффекта, меньшая токсичность.

ПКР встречается в виде двух форм – наследственной и ненаследственной (спорадической). Возникновение спорадического ПКР в 65% связано с биаллельной инактивацией опухоли-супрессорного гена von Hippel-Lindau (VHL) посредством делеции, мутации или метилирования (5).

Гиперэкспрессия факторов роста и их рецепторов, возникающая в результате инактивации опухоли-супрессорного VHL гена, является важнейшим механизмом активации ангиогенеза в опухолевой ткани и представляет собой потенциальную терапевтическую цель при распространенном ПКР (5, 6).

В условиях нормоксии  $\alpha$ -субъединица фактора, индуцированного гипоксией (HIF- $\alpha$  – Hypoxia-Inducible Factor- $\alpha$ ), связывается с белком – продуктом гена VHL, который стимулирует разрушение HIF- $\alpha$  по протеосомному пути. При мутации гена VHL HIF- $\alpha$  аккумулируется и активизирует транскрипцию элементов, индуцированных гипоксией, приводит к гиперэкспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor), тромбоцитарного фактора роста (PDGF – Platelet-Derived Growth Factor) и трансформирующего фактора роста  $\alpha$  и  $\beta$  (TGF- $\alpha$  и  $\beta$ -transforming growth factor), которые активируют расположенные вблизи опухолевой ткани клетки эндотелия для построения новой сосудистой сети. Рост сосудов приводит к увеличению поступления в опухолевую ткань кислорода и питательных веществ, что позволяет опухоли развиваться и дальше.

Прогресс в понимании молекулярной биологии привел к открытию новых препаратов для лечения метастатического ПКР, относящихся к группе ингибиторов ангиогенеза: сорафениб (Нексавар), сунитиниб (Сутент), темсиролиму (Торисел), бевацизумаб (Авастин) в комбинации с ИФН- $\alpha$ . Основным патогенетическим механизмом всех этих препаратов является антиангио-

генный эффект, направленный на предотвращение неоангиогенеза опухоли.

**Сорафениб** (Нексавар) – пероральный мультикиназный ингибитор с активностью, направленной на Raf-1, B-raf, VEGFR-2, PDGFR, FLT-3 и c-Kit.

В декабре 2005 г. сорафениб (Нексавар®) был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) США как системный препарат выбора для лечения почечноклеточного метастатического рака (RCC).

Эффективность сорафениба изучалась в двух проспективных плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании II фазы у 202 пациентов с метастатическим раком почки было отмечено отсутствие прогрессирования процесса у 50% больных, получавших сорафениб и у 18% из группы плацебо ( $p = 0,0077$ ). Медиана времени до прогрессирования составила 24 и 6 недель соответственно ( $p = 0,0087$ ).

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы (TARGET), включившем 903 пациента с распространенным почечноклеточным раком, было показано, что терапия сорафенибом приводит к статистически достоверному увеличению среднего периода до прогрессирования по сравнению с плацебо: 5,5 и 2,8 мес. соответственно ( $p < 0,001$ ). Суммарный объективный ответ (полные регрессии плюс частичные регрессии плюс стабилизация процесса) наблюдался у 84% больных в группе сорафениба и у 55% в группе плацебо. Средняя продолжительность жизни была больше в группе сорафениба ( $p = 0,02$ ).

Исследование III фазы, сравнивающее сорафениб после неуспешной иммунотерапии, показало 3-месячное увеличение безрегрессивной выживаемости при использовании сорафениба (7). Выживаемость увеличивалась и у больных, полу-

чавших сначала плацебо, а затем сорафениб (8). Все эти исследования проводились среди больных, соответствующих определенным критериям включения (светлоклеточный рак, отсутствие метастазов в головной мозг и т.д.).

В связи с этим несомненный интерес представляет исследование ARCCS (Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib), в которое вошли больные светлоклеточным и не светлоклеточным раком почки, с метастазами в головной мозг, пожилого возраста, ранее получавшие таргетную терапию (9). Лечение сорафенибом 400 мг 2 раза в день проводилось до прогрессирования. Оценены результаты у 1871 пациента (N am ARCCS), из которых сорафениб в первой линии терапии получали 935 больных. Полный

В декабре 2005 г. сорафениб (Нексавар®) был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) США как системный препарат выбора для лечения почечноклеточного метастатического рака (RCC). В настоящее время сорафениб одобрен в США и странах Европы. В России Нексавар® зарегистрирован в 2007 г. также и для лечения метастатического почечноклеточного рака. Рекомендуемые дозы для лечения – 400 мг 2 раза в день перорально.

эффект отмечен у 1 больного, частичный – у 67 (4%), стабилизация процесса – у 1500 (80%), прогрессирование – у 303 (16%). При анализе полученных данных оказалось, что эффективность лечения, частота развития нежелательных эффектов не зависели от гистологического варианта, наличия метастазов в головной мозг, возраста больных, предшествующего лечения.

Полученные данные могут свидетельствовать о прорыве, совершенном в области системного лечения распространенного рака почки у «неподходящих» больных. Сделаны выводы о необходимости продол-

**Таблица 1. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) вне зависимости от группы риска MSKCC на терапии сорафенибом**

Подгруппы		Число больных	Общий ответ, %	Медиана ВБП, мес.
Возраст	< 65 лет	623	72,4	6,1
	≥ 65 лет	408	73,5	7,8
ECOG PS	0	437	80,1	8,8
	1	461	71,6	6,2
	2	129	51,9	3,1
Гистологический вариант	Светлоклеточный	790	75,7	7,5
	Папиллярные черты	104	66,4	5,8
	Другие	103	61,2	4,9
	Саркоматоидный	46	67,4	4,3
Число пораженных органов	1	253	79,8	8,8
	≥ 2	774	70,7	6,2
Локализация метастазов	Легкие	748	73,0	6,8
	Печень	277	64,3	5,3
	Кости	363	69,2	6,0
	Головной мозг	28	60,7	7,4

жения исследований по применению таргетной терапии у самых разных категорий больных метастатическим раком почки, эффективности сорафениба (Нексавара®) в первой линии терапии. Продолжаются перспективные исследования, направленные на определение последовательности применения разных таргетных препаратов, изучение комбинации сорафениба и авастина (BeST), роль сорафениба в адъювантном лечении рака почки (ASSURE, SORCE).

Сорафениб (Нексавар) может быть рекомендован в качестве первой линии терапии больным неоперабельным местно распространенным и диссеминированным раком почки групп хорошего и умеренного прогноза MSKCC. Для него характерен удовлетворительный профиль толерантности; проявления токсичности терапии, как правило, имеют I и II степень тяжести и легко

контролируются.

Нексавар обеспечил достоверное улучшение выживаемости без прогрессирования вне зависимости от группы риска MSKCC (таблица 1).

После всех проведенных исследований, согласно выводам NCCN (National Comprehensive Cancer Network®, США), Сорафениб (Нексавар®) в первой линии терапии рекомендован больным светлоклеточным раком почки (хороший и умеренный прогноз, больные с метастазами в головной мозг, пожилой возраст), а также при не светлоклеточном раке, во второй линии терапии – после цитокинов или других ингибиторов тирозинкиназы (таблица 2) (10).

Комбинация препаратов рекомендована к применению NCCN (США).

В настоящее время сорафениб одобрен в странах Европы, США. В России Нексавар® зарегистрирован в 2007 г. также для лечения метаста-

тического почечноклеточного рака. Рекомендуемые дозы для лечения – 400 мг 2 раза в день перорально.

**Сунитиниб** (Сутент) – ингибитор оксиндол тирозинкиназы. Селективно подавляет PDGRF, VEGRF, KIT,FLT. Исследование II фазы с использованием сунитиниба в качестве второй линии терапии у пациентов с метастатическим ПКР показали частичный ответ на лечение, равный 34-40%, и стабилизацию более 3 месяцев у 27-29% пациентов (11). Также препарат используется в качестве первой линии терапии и показал большую эффективность по сравнению с ИНФ-α.

**Бевацизумаб** (Авастин): представляет собой гуманизированные АТ, связывающие формы VEGF-A. В режиме 10 мг/кг массы тела каждые 2 недели показал большую беспрогрессивную выживаемость по сравнению с плацебо (12).

Последнее двойное слепое исследование III фазы (n = 649) сравнивало комбинацию бевацизумаба и ИНФ-α с ИНФ-α в монотерапии, медиана общего ответа составила 31% в первой группе по сравнению с 13% во второй (13).

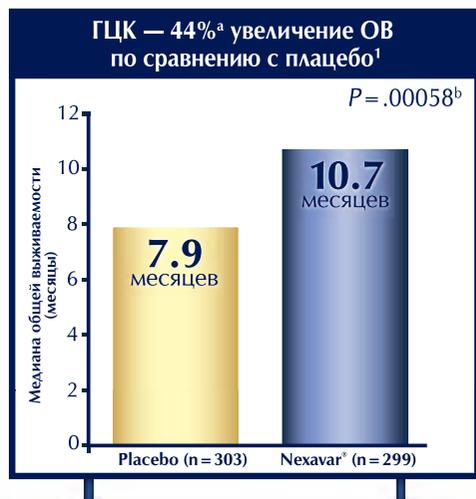
Ингибиторы mTOR – новый класс таргетных препаратов для лечения метастатического ПКР, препарат селективно ингибирует фермент m-TOR-киназу. Это приводит к снижению VEGRF и HIF, как следствие

**Последние достижения молекулярной биологии позволили разработать несколько новых препаратов для лечения метастатического ПКР. В основе таргетной терапии – воздействие на ангиогенез опухоли, так как рост и прогрессия опухоли определяется двумя процессами: пролиферацией и, соответственно, ангиогенезом, с увеличением потребности быстро размножающихся клеток. Особенности таргетной терапии являются: воздействие на «мишень», предсказанность эффекта, меньшая токсичность.**

# Доказанная эффективность в терапии двух трудно поддающихся лечению опухолей: ГЦК и мПМКР\*

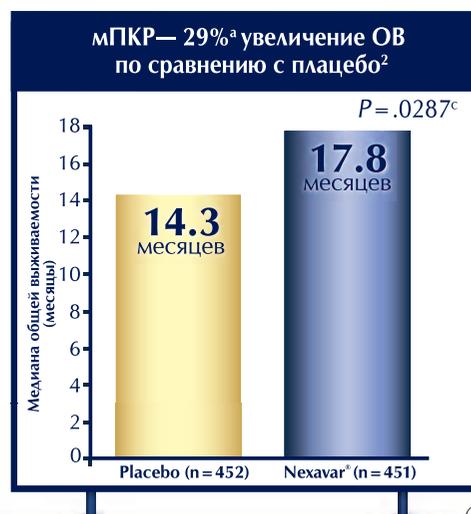


Bayer HealthCare  
Bayer Schering Pharma



<sup>a</sup> Формула:  $(1.0/OP-1) \times 100\%$

<sup>b</sup> Статистически значимо, т.к. значение Р ниже преопределенной границы О'Брайн-Флеминга .0077



<sup>c</sup> Статистически значимо, т.к. значение  $\alpha$  ниже преопределенной границы О'Брайн-Флеминга .037 До запланированного плацебо-цензурированного анализа.

## Продлевая жизнь

➤ Хорошая общая переносимость

У пациентов, получающих Нексавар®, большинство побочных эффектов были: диарея, сыпь, алопеция и ЛПКР



\*Нексавар® показан для лечения:

➤ Пациентов, страдающих печеночно-клеточным раком или гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК)

➤ Пациентов, страдающих метастатическим почечно-клеточным раком

### Нексавар (Nexavar)

Международное непатентованное название: сорafenиб (sorafenib)

#### Лекарственная форма:

таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: сорafenиба тозилат – 274 мг (эквивалентно 200 мг сорafenиба основания)

#### Показания:

метастатический почечно-клеточный рак, Печеночно-клеточный рак.

#### Противопоказания:

повышенная чувствительность к сорafenибу или к любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены).

#### С осторожностью:

при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом и доцетакселом.

#### Способ применения и дозы:

рекомендуемая суточная доза сорafenиба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его непереносимого токсического действия.

#### Побочное действие:

очень часто (> 1/10): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, боли в животе, гипофосфатемия, увеличение уровня липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в области опухоли, головная боль, боль в конечностях).

#### Регистрационный номер:

№ ЛСР-000093. Актуальная версия инструкции от 14.08.2009.

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

ЗАО «БАЙЕР»

Москва,

ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2

Тел. (495) 231 12 00

www.bayerscheringpharma.ru

**Нексавар®**  
(сорafenиб) таблетки

СБАЛАНСИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Таблица 2. Рекомендации к применению препарата, NCCN (США)

Стадирование	Гистологическое заключение	Линия терапии	
		Первая	Вторая
Рецидив или 4 стадия, или нерезектабельность	Светлоклеточный рак	Клиническое исследование или сунитиниб (кат. 1) или темсиrolimus (кат. 1 для пациентов с плохим прогнозом, кат. 2 В для избранных пациентов или других групп риска) или бевацизумаб + ИФН (кат. 1) или высокодозный ИЛ-2 для избранных пациентов или <b>сорафениб</b> для избранных пациентов и паллиативная терапия	При прогрессии заболевания – клиническое исследование (желательно) или эверолимус (кат. 1 после ингибитора тирозинкиназы) или <b>сорафениб</b> (кат. 1 после цитокиновой терапии и кат. 2А после ингибитора тирозинкиназы) или сунитиниб (кат. 1 после цитокиновой терапии и кат. 2А после ингибитора тирозинкиназы) или темсиrolimus (кат. 2А после цитокиновой терапии и кат. 2В после ингибитора тирозинкиназы) или ИФН (кат. 2В) или высокодозный ИЛ-2 (кат. 2В или бевацизумаб (кат. 2В) или низкодозный ИЛ-2 и ИФН (кат. 3) и паллиативная терапия
	Нет гистологического заключения – светлоклеточного рака	Клиническое исследование (желательно) или темсиrolimus (кат. 1 для пациентов с плохим прогнозом, кат. 2А для других групп риска) или <b>сорафениб</b> или сунитиниб или химиотерапия (кат. 3): гемцитабин или капецитабин или флоксурадин или 5 FU или доксорубин (только при саркоматоиде) и паллиативная терапия	

происходит торможение ангиогенеза. Пациенты с метастатическим ПКР высокой категории риска были рандомизированы для приема темзиrolимуса или ИФН-α в монотерапии или в комбинации. В группе, получавшей темзиrolimus, общая выживаемость составила 10,9 мес. в сравнении с 7,3 в группе ИФН-α. Тем не менее в группе, получавшей сочетание темзиrolимус + ИФН-α, общая выживаемость существенно не увеличилась (14).

Одной из особенностей таргетной терапии является отсутствие перекрестной резистентности между

препаратами. Смена препарата (последовательная терапия) может вызвать стабилизацию процесса, т.е. может быть получен дополнительный эффект от последовательного назначения таргетных препаратов. Сорафениб, например, показал клинический эффект у больных, резистентных к сунитинибу и бевацизумабу. Для определения последовательности необходимы дополнительные исследования.

Таким образом, проведенные за последнее десятилетие рандомизированные и ретроспективные исследования, а также глубокий ана-

лиз их результатов уже позволили ответить на ряд важных вопросов относительно предпочтительности того или иного терапевтического режима, значения прогностической модели и места хирургического метода при диссеминированном ПКР. Понимание механизмов канцерогенеза, лежащих в основе данного заболевания, открывает более широкие перспективы для лекарственного лечения ПКР. В настоящее время продолжается изучение роли новых препаратов, а также использования различных комбинаций. 

Литература

1. Злокачественные новообразования в России. Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2008.
2. Motzer R.J., Bander N.H., Manos D.M. Renal cell carcinoma review article // *New Engl. J. Med.* 1996. Vol. 12: 865-875.
3. Ljungberg B., Hanbury D.C., Kuczyk M.A., Merseburger A.S., Mulders P.F.A., Patard J.-J., Sinescu I.C. Guidelines on renal cell cancer. European Association of Urology, 2007.
4. Yagoda A., Abi-Rached B., Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. *Semin Oncol* 1995; 22: 42-60. Tim Eisen, Tim Christmas, *Clinical progress in Renal Cancer* Edited, London, 2007.
5. Mulders P. Continued progress in treatment of advanced renal cell carcinoma: an update on the role of Sunitinib. *Eur Urol* 2008; Suppl 7: 579-584.
6. Тралезникова М.Ф., Глыбин П.А., Морозов А.П. и соавт. Ангиогенные факторы при почечноклеточном раке // *Онкоурология*, 2008; № 4: 82-87.
7. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M., Szczylik C., Oudard S., Siebels M., Negrier S., Chevreau C., Solska E., Desai A.A., Rolland F., Demkow T., Hutson T.E., Gore M., Freeman S., Schwartz B., Shan M., Simantov R., Bukowski R.M.; TARGET Study Group. Department of Medicine, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France.
8. *Hematol.* 2009 Jan; 69(1): 64-72. Epub 2008 Sep 5. Click here to read Links The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. Bellmunt J., Négrier S., Escudier B., Awada A., Aapro M.; SIOG Taskforce. Medical Oncology Service, University Hospital del Mar, Barcelona, Spain.
9. Knox J.J., Figlin R.A., Stadler W.M. et al., on behalf of the ARCCS Investigators The Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial in North America: Safety and efficacy // *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): 237: abstr 5011.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. *Kidney Cancer* 2009.
11. *J Clin Oncol.* 2006 Jan 1; 24(1): 16-24. Epub 2005 Dec 5. Click here to read Links *J Clin Oncol.* 2006 Jan 1; 24(1): 1-3. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. Motzer R.J., Michaelson M.D., Redman B.G., Hudes G.R., Wilding G., Figlin R.A., Ginsberg M.S., Kim S.T., Baum C.M., DePrimo S.E., Li J.Z., Bello C.L., Theuer C.P., George D.J., Rini B.I. Genitourinary Oncology Service, Division of Solid Tumor Oncology, Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY 10021, USA.
12. *N Engl J Med.* 2003 Jul 31; 349 (5): 427-34. Click here to read A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA. Surgery Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Md 20892, USA.
13. *Lancet.* 2007 Dec 22; 370(9605): 2103-11. Click here to read Links Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P., Ravaud A., Bracarda S., Szczylik C., Chevreau C., Filippek M., Melichar B., Bajetta E., Gorbunova V., Bay J.O., Bodrogi I., Jagiello-Gruszfeld A., Moore N.; AVOREN Trial investigators. Department of Medicine, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France.
14. *N Engl J Med.* 2007 May 31; 356(22): 2271-81. Click here to read Link Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. Hudes G., Carducci M., Tomczak P., Dutcher J., Figlin R., Kapoor A., Staroslawski E., Sosman J., McDermott D., Bodrogi I., Kovacevic Z., Lesovoy V., Schmidt-Wolf I.G., Barbarash O., Gokmen E., O'Toole T., Lustgarten S., Moore L., Motzer R.J.; Global ARCC Trial. Department of Medical Oncology, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA 19111, USA.