



# Современные аспекты применения Сутента в онкологической практике

А.Ю. МАЩЕЛУЕВА, к. м. н. М.Е. АБРАМОВ

*Сунитиниб (SU011248; Сутент) – один из новых пероральных таргетных препаратов, активно внедряемых в онкологическую практику [1]. Мишенями для воздействия таргетных препаратов являются рецепторы к эпидермальным факторам роста и факторам роста сосудов; белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов от рецепторных молекул; апоптоз-контролирующие молекулы. Сунитиниб представляет собой мультитаргетный таблетированный ингибитор тирозинкиназ, воздействующий на все известные виды рецепторов к PDGF (тромбоцитарный фактор роста) и VEGF (сосудисто-эндотелиальный фактор роста) – VEGFRs, PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , c-KIT и FLT-3 [2], которые участвуют в процессе роста опухоли, патологическом ангиогенезе и метастазировании.*

В существующих на сегодняшний день исследованиях *in vitro* показано, что Сутент индуцирует апоптоз клеток эндотелия пупочной вены человека [3]. Отмечается выраженный аддитивный эффект в комбинациях с антрациклинами, таксанами, цисплатином, иринотеканом и фторурацилом. Способность тормозить ангиогенез сунитиниб проявил и в других моделях *in vivo*: на модели мышей C57BL/6J препарат предупреждал неоваскуляризацию и рост опухоли и приводил к снижению частоты метастазирования в легкое на 83% на модели карциномы легких Льюиса [4]. Регрессия опухоли или задержка ее роста наблюдались при применении сунитиниба во многих клеточных линиях и ксенотрансплантатах. В некоторых доклиниче-

ских исследованиях сунитиниб продемонстрировал достаточно высокую противоопухолевую активность на моделях рака толстой кишки, немелкоклеточного рака легкого, меланомы, почечноклеточного рака и плоскоклеточного рака [9].

В исследованиях I фазы [5] установлено, что время полувыведения препарата составляет 40 часов, а его активных метаболитов – около 80 часов. Препарат метаболизируется в печени с участием фермента CYP3A4 системы цитохрома P450.

С целью определения оптимальной дозы препарата в одном из исследований пациенты были разделены на несколько групп, каждая из которых получала сунитиниб в дозировке, постепенно возрастающей в следующем порядке: 25 мг; 37,5 мг; 50

мг соответственно. Режим приема – 4 недели с 2-недельным перерывом. Проявлениями токсичности в данном случае были гипертензия и угнетение функции кроветворения. Был сделан вывод, что оптимальная дозировка сунитиниба – 50 мг/сут в течение 4 недель с 2-недельным перерывом в режиме монотерапии. Кроме того, в ряде исследований I фазы была определена оптимальная дозировка сунитиниба в комбинации с другими препаратами (сунитиниб и бевацизумаб 10 мг/кг, сунитиниб и темзиролимус 15 мг еженедельно) для лечения почечноклеточной карциномы [7, 8].

В рамках исследований II фазы зарегистрирована противоопухолевая эффективность у больных нейроэндокринными опухолями, раком почки, раком толстой кишки и молочной железы [9].

На начальном этапе II фазы исследований сунитиниба [6] при рефрактерных к терапии цитокинами формах почечноклеточного рака с отдаленными метастазами был получен объективный ответ свыше 40%. Полученные данные явились основанием для проведения следующего исследования.

В 11 клиниках США с февраля по ноябрь 2004 г. в исследование были включены 105 больных в возрасте от 32 до 79 лет с распространенным светлоклеточным раком почки при прогрессировании на терапии цитокинами. Пациенты получали сунитиниб



внутри в дозе 50 мг 1 раз в день в течение 4 недель с последующим перерывом 2 недели, после чего лечение продолжалось в том же режиме. При развитии токсических реакций дозу редуцировали до 37,5 мг в день. Полный эффект наблюдался у 1 больного (1%) и сохранялся в течение 10 месяцев. Частичный ответ был получен у 45 пациентов (43%). Таким образом, общая частота положительного ответа составила 44% при медиане длительности 10 месяцев. Стабилизация болезни (3 месяца) наблюдалась у 22% (23 больных). Медиана выживания без прогрессирования составила 8,3 месяца. Шестимесячная общая выживаемость – 79%. Из побочных реакций наиболее часто отмечались астения – у 28% пациентов (II степени – у 17%, III степени – у 11%), а также диарея – у 20% больных (II степени – у 17%, III степени – у 3%). У 8 больных, по данным обследования, на фоне терапии произошло уменьшение фракции выброса левого желудочка, причем у 5 из них – более чем на 20% от исходного уровня. Нейтропения развилась у 42% больных (II степени – у 26%, III степени – у 14%, IV степени – у 2%), случаев фебрильной нейтропении отмечено не было. Повышение уровня липазы в сыворотке крови без клинических признаков панкреатита выявлено у 28% больных (II степени – у 11%, III степени – у 14%, IV степени – у 3%). Прямое сравнение эффективности Сутента и интерферона альфа-2 при раке почки в III фазе исследований было представлено на ASCO 2006 R.J. Motzer и соавт. [15]. В исследование были включены 750 больных, получавших интерферон альфа-2 в дозе 9 млн Ед подкожно 3 раза в неделю или сутент по 50 мг/день в течение 4 недель с 2-недельным перерывом. Сутент превосходил интерферон альфа-2 по эффективности (24,8% против 4,9% соответственно) и времени до прогрессирования (47,3 против 24,9 недели соответственно).

Таким образом, данное исследование подтвердило, что сунитиниб оказывает эффективное противоопухолевое действие в отношении метастатического светлоклеточного ПКР при относительно приемлемом уровне токсичности.

В мае 2006 г. были опубликованы результаты применения сунитиниба у больных гастроинтестинальными стромальными опухолями с непереносимостью иматиниба или резистентностью к нему [10]. Курс лечения составил в среднем 16,8 недели (от 5,2 до 29,6 недели) со средней дозой сунитиниба 37,5 мг/сут. У 1 больного возникла необходимость повысить дозу до 50 мг/сут, у 2 больных дозу уменьшили до 25 мг/сут в связи с повышенной утомляемостью и возникновением ладонно-подошвенной эритродизестезии. Частота объективных ответов в данном исследовании составила приблизительно 10%. Это позволяет судить о том, что непрерывное введение сунитиниба переносится удовлетворительно и обеспечивает эквивалентную клиническую эффективность.

В исследовании III фазы участвовали 357 пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями, которые получали Сутент в обычном режиме или плацебо. При оценке эффективности препарата частичный эффект отмечался у 6,8% больных, стабилизация более 22 недель – у 17,4% (0,0 и 1,9% в группе плацебо соответственно). Время до прогрессирования составило при применении Сутента 27,3 недели против 6,4 недели при приеме плацебо ( $p < 0,0001$ ). Медиана общей выживаемости не была достигнута [14]. Проявлениями токсичности III–IV степени были: повышение уровня липазы в крови (13%), артериальная гипертензия (11%), слабость (8%), диарея (4%), тошнота (4%), стоматит (1%).

J.A. Morgan и соавт. [17] опубликовали результаты лечения 97 больных с гливекрезистентными

гастроинтестинальными стромальными опухолями (GIST). Пациенты принимали Сутент в дозе 50 мг/сут в течение 4 недель с 2-недельным перерывом. Частичный эффект был зарегистрирован у 8% больных, стабилизация болезни от 6 недель до 6 месяцев – у 32%, более 6 месяцев – у 37%. Медиана времени до прогрессирования составила 7,8 месяца, общая выживаемость – 19,8 месяца.

На основе проведенных исследований Сутент был зарегистрирован в качестве терапии второй линии при прогрессировании заболевания на фоне терапии иматинибом при GIST.

Сутент эффективен также и при других солидных опухолях. Так, относительно недавно препарат стал использоваться при раке молочной железы. В настоящее время опубликованы данные по результатам I и II фаз исследования. В докладе H.J. Burstein и соавт. описана попытка применения Сутента у больных метастатическим раком молочной железы, ранее получивших антрациклин- и таксансодержащие режимы. В результате частота объ-

В существующих на сегодняшний день исследованиях *in vitro* показано, что Сутент индуцирует апоптоз клеток эндотелия пупочной вены человека. Отмечается выраженный аддитивный эффект в комбинациях с антрациклинами, таксанами, цисплатином, иринотеканом и фторурацилом.

ективных ответов составила 11%, стабилизация болезни более 6 месяцев наблюдалась у 5% пациентов. Медиана времени до прогрессирования и общая выживаемость составили 10 и 38 недель соответственно [18].



Другое исследование [11] с применением Сутента в стандартном режиме у 38 больных распространенным раком молочной железы, резистентным к таксанам и антрациклам, продемонстрировало следующие результаты. Эффективность лечения составила 17%. Из побочных эффектов отмечались: диарея (32%), тошнота (27%), слабость (23%), артериальная гипертензия (14%), головная боль (9%), кожная сыпь (5%), нейтропения III степени (16%), тромбоцитопения III степени (5,4%), значительное повышение уровней АЛТ и АСТ (2,7%).

При распространенном немелкоклеточном раке легкого после прогрессирования на стандартной химиотерапии первой и второй линий Сутент исследовался в обычном режиме у 63 больных. Частичный эффект был зафиксирован у 9,5% пациентов, стабилизация более 6 месяцев – у 19% [12].

В исследованиях, проведенных в Университете Томаса Джефферсона (Thomas Jefferson University, Philadelphia), отражена эффективность сунитиниба при лечении метастатической меланомы [13]. Препарат назначался перорально в начальной дозировке 37,5 мг ежедневно в течение 28-дневного цикла. Проявлениями токсичности в данном случае были диарея, лихорадка, лейкопения, тромбоцитопения, нарушение сердечного ритма. Больным, у которых развились вышеперечисленные явления, доза была уменьшена до 25 мг/сут. При медиане наблюдения 5,9 месяца медиана общей выживаемости не была достигнута. Это свидетельствует о том, что сунитиниб проявляет клиническую эффективность в лечении метастатической меланомы.

При распространенном колоректальном раке в исследовании II фазы Н. Lenz и соавт. оценили 82 больных [16], ранее получавших иринотекан, оксалиплатин и фторпиримидины. Еще 42 больных ранее получали бевацизумаб. Сутент назначался в стандартном режиме. При оценке эффективности в группе больных, получавших ранее бевацизумаб, отмечены один частичный эффект и одна стабилизация продолжительностью более 5 месяцев. В группе пациентов, не получавших бевацизумаб, зарегистрировано 11 случаев стабилизации сроком более 5 месяцев. Общая выживаемость в группах составила 7,1 и 10,2 месяца соответственно. Конечные результаты этого исследования на сегодняшний день не опубликованы. Из проявлений токсичности III–IV степени отмечены сла-

бость (15%), диарея (11%), тромбоцитопения (9%), артериальная гипертензия (6%), нейтропения (5%).

Подтверждением эффективности антиангиогенной терапии при метастатическом колоректальном раке также могут служить данные Р. Pfeiffer и соавт. Было показано, что добавление сунитиниба или бевацизумаба к терапии больных метастатическим колоректальным раком в условиях прогрессирования болезни на фоне нескольких линий химиотерапии с включением фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана и цетуксимаба увеличивало время до прогрессирования с 3,2 до 8,7 месяца, а общую выживаемость – с 8,7 до 12,1 месяца. При этом частота объективного ответа составила 8% [19].

В заключение следует сказать, что, учитывая ряд проведенных исследований, можно отметить достаточно высокую эффективность сунитиниба в лечении перечисленных выше онкологических патологий. Однако, несмотря на это, остаются нерешенными проблемы оптимизации дозировки сунитиниба и возможности снижения побочных токсических явлений. Большое количество исследований посвящено применению Сутента в лечении почечноклеточного рака, гливекрезистентных GIST, рака молочной железы, метастатического колоректального рака, в то время как данных по применению Сутента в лечении немелкоклеточного рака легкого, метастатической меланомы и ряда других опухолей недостаточно. Полученные результаты свидетельствуют о том, что модуляция пути VEGF-опосредованного воздействия на опухоль может явиться перспективным направлением терапии у резистентных к стандартным режимам пациентов. На сегодняшний день проводится большое количество исследований эффективности антиангиогенных препаратов. ☺

Большое количество исследований посвящено применению Сутента в лечении почечноклеточного рака, гливекрезистентных GIST, рака молочной железы, метастатического колоректального рака, в то время как данных по применению Сутента в лечении немелкоклеточного рака легкого, метастатической меланомы и ряда других опухолей недостаточно. Полученные результаты свидетельствуют о том, что модуляция пути VEGF-опосредованного воздействия на опухоль может явиться перспективным направлением терапии у резистентных к стандартным режимам пациентов.

Таким образом, можно сделать предварительный вывод об эффективности сунитиниба при резистентности к таксанам и антрациклам у больных метастатическим раком молочной железы при относительно удовлетворительном спектре токсичности. В связи с этим стоит признать вполне целесообразными дальнейшие исследования в этом направлении с целью оценки отдаленных результатов лечения.