

С.Л. ГУТОРОВ,  
Е.И. ЧИЧИКОВРОНЦ им. Н.Н. Блохина  
РАМН

# Современное лекарственное лечение метастазов рака почки

*В структуре онкологических заболеваний рак почки составляет 2-3%, в развитых странах наблюдается 2-процентный ежегодный прирост заболеваемости. Несмотря на увеличение частоты выявляемости болезни, смертность от рака почки практически не меняется.*

**О**собенности течения заболевания обуславливают тот факт, что у 25-30% больных к моменту установления диагноза имеется распространенный процесс. Основными этиологическими факторами являются курение, ожирение, гипотензивная терапия и др. Общая продолжительность жизни больных при наличии метастазов составляет в среднем 12 мес. (20). Это определяет актуальность поиска новых подходов к лекарственному лечению диссеминированного рака почки.

Рак почки можно считать резистентным к химиотерапии и эндокринотерапии. До последнего времени практически единственным вариантом лечения было применение интерферона-альфа (ИФН) и/или интерлейкина-2, эффективных у 10-20% больных (17). У больных, получавших ИФН, медиана выживаемости варьирует от 4 до 20 мес. Применение интерлейкина-2 позволяет достичь длительных полных регрессий у ограниченного числа пациентов, при этом степень выраженности системных побочных эффектов определяет необходимость проведения лечения в условиях специализированных стационаров (11). На эффективность применения цитокинов влияют

факторы прогноза, разработанные R. Motzer. К негативным факторам относят наличие неудаленной первичной опухоли, гемоглобин менее 10 г/дл, индекс Карновского менее 80%,  $Ca^{++}$  более 10 мг/дл, повышение ЛДГ более чем в 1,5 раза.

В настоящее время развитие рака почки связывают с синдромом фон Хиппель-Линдау (von Hippel-Lindau, VHL), который является следствием мутации гена VHL – супрессора опухолевого роста. Одним из проявлений этой мутации является гиперэкспрессия VEGF, которая в свою очередь является одним из ключевых звеньев неопластического роста.

Сегодня основное внимание в лечении метастазов рака почки уделяется препаратам с антиангиогенной активностью. В частности, реализация противоопухолевого эффекта ИФН может быть объяснена этими свойствами.

Эффективность в клинических испытаниях продемонстрировали сорафениб, сунитиниб, бевацизумаб и темзиролимус. Все указанные препараты обладают антиангиогенными свойствами, блокируя рецепторы или связывая непосредственно VEGF.

**Сунитиниб** является мультикиназным ингибитором. Он селективно ингибирует рецепторы тирозинкиназ рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3), FMS-подобных тирозинкиназ (Flt3), тромбоцитов (PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ ), c-KIT, колониестимулирующий фактор (CSF-1R) и рецептор нейротрофического фактора (RET). Одним из его основных механизмов действия является нарушение связывания VEGF, PDGF с соответствующими рецепторами (3, 6).

На основании результатов II фазы испытаний, продемонстрировавших 42% эффективность во второй линии лечения (16), сунитиниб в 2006 г. был разрешен к клиническому применению в США. Терапия сунитинибом привела к увеличению продолжительности жизни больных. Так, 2-летняя выживаемость составила 48%, медиана времени до прогрессирования – 8,4 мес. и общей выживаемости – 22,3 мес. (22).

Преимущество лечения сунитинибом в первой линии было продемонстрировано международным многоцентровым рандомизированным исследованием III фазы, где у 750 больных сравнивалась эффективность сунитиниба и ИФН (18). Большинство больных имели благоприятный или промежуточный прогноз в соответствии со шкалой Motzer. Объективный эффект у получавших сунитиниб составил 31% против 6% при лечении интерфероном, медиана времени до прогрессирования – 11 мес. против 5 мес. Были установлены критерии благоприятного прогноза лечения сунитинибом. К ним отнесены нормальный уровень гемоглобина, ECOG 0, уровень  $Ca^{++}$  более 10 мг/дл, метастазы не более чем в один орган и начало приема сунитиниба не менее чем через 1 год после постановки диагноза.

Обновленные данные, представленные на ASCO в 2008 г., подтвердили преимущество в общей выживаемости у больных, получавших в первой линии сунитиниб. Общая выживаемость в группе сунитиниба составила 26,4 мес. против 21,8 мес. в группе ИФН (8).

В 2007 г. были представлены результаты I-II фаз клинических ис-

следований сунитиниба в комбинациях с другими препаратами. Совместное применение ИФН (в стандартном режиме – 3 млн п/к 3 раза в неделю с увеличением дозы до 9 млн) и сунитиниба (37,5 мг и 50 мг) не приводило к потенцированию побочных эффектов (14).

У 13 больных, получавших сунитиниб (25; 37,5; 50 мг ежедневно) и бевацизумаб (10 мг/кг каждые 2 нед.) были достигнуты 4 частичных эффекта и 7 стабилизаций. С учетом наблюдаемых побочных эффектов предпочтительными были дозы сунитиниба 25 и 37,5 мг (7). Высокая частота достижения контроля болезни (84,6%) дополнительно свидетельствует о перспективности подавления неоангиогенеза у больных метастатическим раком почки.

В настоящее время сунитиниб рекомендован к применению в качестве первой линии лечения больных метастазами рака почки с благоприятным и промежуточным прогнозом.

**Сорафениб** – ингибитор тирозинкиназа, одобренный FDA к применению при метастатическом раке почки. Сорафениб является малой молекулой, ингибирующей различные внутриклеточные изоформы Raf-серин/треонинкиназ (включая c-raf и b-raf) и другие рецепторы тирозинкиназы, включая VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- $\beta$ , Flt3, и c-kit (1,2,15, 24).

Среди исследований III фазы наиболее масштабным является исследование TARGET, посвященное оценке эффективности и переносимости сорафениба во второй линии лечения (после стандартной терапии ИФН). В исследование включено 903 больных, из них 451 пациент получал сорафениб и 452 – плацебо. Объективный эффект сорафениба составил 11% (полный эффект 1%, частичный 10%); у 74% установлена стабилизация болезни (время до прогрессирования составило 5,5 мес.). В группе плацебо частичный эффект был у 6% больных и у 53% стабилизация (время до прогрессирования составило 2,8 мес.) (5).

Побочные эффекты были представлены ладонно-подошвенным синдромом, сыпью и алопецией, тошнотой и диареей, астенией. Преимущественно указанные виды токсичности не превышали 1-2

степени. Серьезные побочные эффекты отмечались в 34% случаев у больных, получавших сорафениб, и у 24% пациентов в группе плацебо. Геморрагический синдром (как правило, I ст. выраженности) был у 15% и 8% больных соответственно. Угрожающие жизни кровотечения возникали в обеих группах одинаково часто (2% и 4% соответственно). У 2% больных лечение осложнилось ишемией и инфарктом миокарда. Анемия III-IV ст. была у 2% и 4% соответственно. Возможно, судя по характеру и частоте развития нежелательных побочных эффектов в группе плацебо, ряд осложнений был связан не только с приемом сорафениба, но и с проявлениями прогрессирования болезни.

Проведено сравнительное исследование эффективности сорафениба и ИФН в первой линии лечения светлоклеточного рака почки (25). Больные (n = 189) получали либо сорафениб (800 мг/сут. с возможной эскалацией до 1200 мг/сут.), либо ИФН. В случае прогрессирования проводили переключение сорафениб/ИФН и наоборот. Основная цель исследования – определение времени до прогрессирования болезни. В группе получавших ИФН у 56 из 90 больных было прогрессирование болезни, вследствие чего 50 из них получали в дальнейшем сорафениб (800 мг/сут.). У 97 больных в группе сорафениба медиана времени до прогрессирования составила 5,7 мес., против 5,6 мес. в группе ИФН. Побочные эффекты были схожи в обеих группах, за исключением превалирования кожной токсичности и диареи у принимавших сорафениб и гриппоподобного синдрома у получавших лечение ИФН. Медиана времени до прогрессирования у 50 больных, получавших сорафениб после ИФН, составила 5,3 мес.

В 2004-2006 гг. проведено исследование II фазы по оценке эффективности комбинации сорафениба и ИФН. В исследование было включено 40 больных с метастазами рака почки. Режим включал в себя 8-недельные циклы приема сорафениба 800 мг в сутки и ИФН 10 млн ЕД подкожно 3 раза в неделю с последующим 2-недельным перерывом. Частота объективного эффекта составила 33% (полный ответ 5%, частичный – 28%). Медиана времени до прогрес-

сирования составила 10 мес. при 14 мес. медиане наблюдения. Наиболее частыми побочными эффектами I-II ст. выраженности были тошнота, слабость, анорексия, потеря веса, сыпь и диарея. Осложнения III ст. выраженности наблюдались редко и были представлены нейтропенией, астенией, сыпью и анемией (13).

Полученные результаты исследования позволили позиционировать сорафениб в качестве препарата выбора для второй линии лечения метастатического рака почки, а у определенной группы больных сорафениб может быть назначен в первой линии лечения (18).

Другим ингибитором ангиогенеза является **бевацизумаб** – рекомбинантное моноклональное антитело к VEGF. Эффективность бевацизумаба во второй линии лечения была показана в рандомизированном исследовании, включившем 116 больных, ранее получавших ИЛ-2 (26). Бевацизумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед. получили 37 больных, 39 – в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели. В группу плацебо включено 40 больных. Жизнеугрожающих осложнений не было. Побочные эффекты были представлены гипертонией и протеинурией. В ряде случаев было кровохарканье I-II ст. выраженности.

При анализе эффективности было установлено, что бевацизумаб существенно увеличивает время до прогрессирования. При дозе бевацизумаба 10 мг/кг его медиана составила 4,8 мес. против 2,5 мес. в группе плацебо. Доза 3 мг/кг была неэффективной: медиана времени до прогрессирования составила 3 мес. Объективный эффект (частичная регрессия) у больных, получавших бевацизумаб в дозе 10 мг/кг, составил 10% (n = 4).

Преимущество комбинации бевацизумаба и ИФН было изучено в плацебо контролируемом двойном слепом исследовании III фазы (AVOREN) у 641 больного (4). Совместное применение обоих препаратов в первой линии достоверно увеличили (в сравнении с терапией только ИФН) медиану времени до прогрессирования (10,2 против 5,4 мес.) и частоту достижения объективного эффекта (30,6% против 12,4%). При этом не было отмечено значимого усиления токсичности комбинации в сравнении с таковой, характерной каждому препарату. Данные по

общей выживаемости ожидаются.

Аналогичное по дизайну исследование проведено в США (21). В первой линии лечение бевацизумабом и ИФН было эффективно у 25% больных, у получавших только ИФН – в 13,5%. Медиана времени до прогрессирования составила 8,5 и 5,2 мес. соответственно. Побочные эффекты комбинации встречались чаще у больных, получавших оба препарата.

Полученные результаты позволили экспертам NCCN рекомендовать совместное применение бевацизумаба и ИФН в качестве первой линии лечения метастазов светлоклеточного рака почки.

Эффективность при метастазах рака почки продемонстрировал новый препарат **темзиролимус** – таргетный ингибитор mTOR белка, регулирующего пролиферацию клеток, ангиогенез. Препарат был зарегистрирован FDA для применения при раке почки 30 мая 2007 г. (10).

Наиболее значимые результаты были получены в III фазе рандомизированного исследования ARCC, в котором препарат применялся в первой линии у больных, имевших как минимум 3 из 6 неблагоприятных факторов прогноза (12). Больные были рандомизированы на 3 группы: 209 больных получали темзироли-

мус, 207 – ИФН и 210 – комбинацию обоих препаратов. После премедикации антигистаминными препаратами темзиролимус вводили внутривенно в течение 30-60 мин. еженедельно.

У больных, получавших только темзиролимус, медиана общей выживаемости была достоверно наибольшей – 10,9 мес. Комбинация препаратов не имела преимуществ в общей выживаемости в сравнении с самостоятельным применением ИФН, составив 8,4 мес. против 7,3 соответственно. Медиана времени до прогрессирования у получавших только темзиролимус больных составила 5,5 мес., в группе темзиролимус + ИФН – 3,7 мес., в группе ИФН – 3,1 мес.

Побочные эффекты III-IV ст. выраженности преобладали у больных, получавших темзиролимус, и были представлены кожной токсичностью, стоматитом, болью, присоединением инфекции, периферическими отеками, тромбоцитопенией и нейтропенией, повышением уровня липидов, холестерина и гипергликемией.

Эти данные послужили основанием рекомендовать темзиролимус как опцию первой линии лечения метастазов рака почки различных гистологических типов у больных с неблагоприятным прогнозом.

Ряд исследований посвящен изучению последовательного применения антиангиогенных препаратов. В частности, у больных, резистентных к бевацизумабу, назначение сунитиниба во второй линии в 23% индуцировало частичный эффект и в 57% стабилизацию болезни, медиана времени до прогрессирования составила 7,5 мес. (9).

По предварительным данным перекрестное назначение сунитиниба и сорафениба (в случае прогрессирования или интолерантности на фоне сорафениба назначался сунитиниб и наоборот) было эффективно у 84 (93,3%) из 90 получавших лечение больных (23).

Резюмируя, можно отметить, что внедрение в клиническую практику новых таргетных препаратов значительно увеличило не только частоту достижения объективных эффектов и длительной стабилизации болезни, но и привело к достоверному увеличению как безрецидивной, так и общей выживаемости больных метастазами рака почки. Нерешенными остаются вопросы предотвращения и коррекции побочных эффектов лечения. Последнее определяет необходимость клинических исследований различных вариантов сопроводительной терапии. 

## Литература

- Awada A., Hendlitz A., Gil T. et al. Phase I safety and pharmacokinetics of BAY 43-9006 administered for 21 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumors // *Br J Cancer*. 2005; 92: 1855-1861.
- Clark J.W., Eder J.P., Ryan D. et al. Safety and pharmacokinetics of the dual action Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, BAY 43-9006, in patients with advanced, refractory solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2005; 11: 5472-5480.
- Chow L.Q., Eckhardt S.G. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy // *J Clin Oncol*. 2007; 25: 884-896.
- Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomized, double-blind phase III trial // *Lancet*. 2007; 370: 2103-2111.
- Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma // *N Engl J Med*. 2007; 356: 125-34.
- Faivre S., Delbaldo C., Vera K. et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 25-35.
- Feldman D.R., Kondagunta G.V., Ronnen E.A. et al. Phase I trial of bevacizumab plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *ASCO* 2007; abstr 5099.
- Figlin R.A., Hutson T.E., Tomczak M.D. et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alpha as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) // *J Clin Oncol*. 2008; 26 (May 20 suppl): 5024.
- George D.J., Michaelson M.D., Rosenberg J.E. et al. Phase II trial of sunitinib in bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma: Updated results and analysis of circulating biomarkers. *ASCO* 2007; abstr 5035.
- Gibbons J.J., Discifani C., Peterson R. The effect of CCI-779, a vitro and in nude mouse xenografts in vivo (abstract 2000) *Proc Am Assoc Cancer Res*. 1999; 40: 301.
- Guida M., Colucci G. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: is it a therapeutic option yet? *Ann Oncol* 2007; (Suppl 6): 149-52.
- Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma // *N Engl J Med*. 2007; 356: 2271-2281.
- Jared A.G., Rathmell W. K., Richmond T.M. et al. Phase II Trial of Sorafenib Plus Interferon Alfa-2b As First or Second-Line Therapy in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer // *J Clin Oncol*; 25: 3288-3295.
- Kondagunta G.V., Hudes G.R., Figlin R. et al. Sunitinib malate plus interferon in first line metastatic renal cell cancer: Results of a dose-finding study. *ASCO* 2007; abstr 5101.
- Moore M., Hirte H.W., Siu L. et al. Phase I study to determine the safety and pharmacokinetics of the novel Raf kinase and VEGFR inhibitor BAY 43-9006, administered for 28 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumors. *Ann Oncol*. 2005; 16: 1688-1694.
- Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295(21): 2516-24.
- Motzer R.J., Basik J., Murphy B.A. et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 289-296.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // *N Engl J Med*. 2007; 356: 115-124.
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology™. *Kidney Cancer*. V. 1. 2009.
- Novick A.C., Campbell S.C. Renal tumors. In: P.C. Walsh, A.B. Retik, E.D. Vaughan et al. *Campbell's Urology*. Philadelphia, WB Saunders; 2002. p. 2672-731.
- Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. CALGB 90206: A phase III trial of bevacizumab plus interferon-alpha versus interferon-alpha monotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Proc ASCO Genitourinary Cancers Symposium* 2008; Abstract 350.
- Rosenberg J.E., Motzer J.R., Michaelson B.G. et al. Sunitinib therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: updated results of two phase II trials and prognostic factor analysis for survival. *ASCO* 2007; abstr 5095.
- Sablin M.P., Bouatia L., Balleguier C. et al. Sequential use of sorafenib and sunitinib in renal cancer: Retrospective analysis in 90 patients. *ASCO* 2007; abstr 5038.
- Strumberg D., Richly H., Hilger R.A. et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors // *J Clin Oncol*. 2005; 23: 965-972.
- Szczylik T., Demkow M., Staehler F. et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: Final results // *J Clin Oncol*. 2007; 25(18S): 5025.
- Yang J.C., Haworth L., Sherry R.M. et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cell carcinoma // *N Engl J Med* 2003; 349-5; 427-34.