

Э.А. Стаховский, д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделением пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака, г. Киев

Современные достижения в лечении распространенного почечноклеточного рака: расширение возможностей и индивидуализация подходов

Актуальность проблемы почечноклеточного рака (ПКР) связана не столько с заболеваемостью и смертностью, ассоциированными с указанной патологией, сколько с тем фактом, что около 20-30% пациентов в момент установления диагноза страдают метастатической болезнью [1, 2] и примерно в таком же количестве случаев имеет место рецидив или метастазирование после первичного лечения [3]. Таким образом, около 50% пациентов с ПКР либо имеют отдаленные метастазы изначально, либо приобретают их в результате прогрессирования патологии.

В мире ежегодно регистрируется до 206 тыс. новых случаев ПКР (в странах Евросоюза – 30 тыс., в США – 40 тыс.) [5]. По данным Украинского канцер-регистра, заболеваемость раком почки в Украине в 2011 г. составила 11,5 случая на 100 тыс. населения, или 5245 случаев в абсолютных цифрах. В 20,8% случаев первичный рак почки диагностирован в IV стадии при догодичной летальности 25,8%. Смертность в Украине вследствие ПКР в 2011 г. составила 5,3 случая на 100 тыс. (2400 летальных исходов) [4].

До представления широкой медицинской общественности молекулярной (таргетной) терапии в 2005 г. менее 10% больных метастатическим ПКР имели 5-летнюю выживаемость с уровнем ответа на первичную терапию от 10 до 35% [11]. Относительно плохой прогноз 5-летней выживаемости для всей популяции больных ПКР – примерно 40% – отчасти связан с беспрецедентной неэффективностью стандартных методов консервативного лечения, особенно цитотоксической химиотерапии. В рандомизированных исследованиях показано, что химиотерапия не влияет на выживаемость пациентов с генерализованным ПКР, средняя продолжительность жизни больных составляет только 6 мес. Биологическим обоснованием этому факту служит гиперпродукция мембранного гликопротеина P-170 – продукта гена множественной лекарственной устойчивости MDR-1 [6, 7]. Эффекта от гормональной терапии прогестинами или тамоксифеном можно ожидать с вероятностью не более 2-5% без существенного влияния на общую выживаемость [8, 9].

Начиная с 1980-х гг. и до середины прошлого десятилетия единственным стандартным методом лекарственного лечения метастатического ПКР считалась иммунотерапия интерлейкином-2 (ИЛ-2) или интерфероном α (ИФ- α), характеризующаяся чувствительностью 12-15%, незначительными преимуществами в общей выживаемости (3-5 мес в сравнении с применением плацебо), существенной токсичностью, риском связанной с лечением смерти [10]. Несмотря на относительные успехи высокодозовых режимов иммунотерапии, в пользу которых свидетельствуют доказанные, но, к сожалению, весьма редкие случаи длительной стабилизации заболевания, к началу нынешнего тысячелетия ПКР считался резистентным к медикаментозному лечению.

Прогресс в понимании молекулярных механизмов канцерогенеза на рубеже тысячелетий привел к появлению нового класса противоопухолевых средств, направленных на конкретные молекулярные мишени. Таргетные препараты для лечения ПКР стали поводом для сдержанного оптимизма, подкрепленного результатами многих клинических исследований. Пожалуй, одним из самых важных открытий, заложивших теоретический фундамент таргетной терапии, стала идентификация гена VHL (von Hippel-Lindau),

расположенного на хромосоме 3p25, и его роли в цепочке событий, приводящих к развитию светлоклеточного ПКР. Инактивация этого гена и недостаток его продукта – белка VHL, являющегося опухолевым супрессором, – запускает реакции адаптации к гипоксии даже в том случае, если оксигенация ткани сохраняется на нормальном уровне. В результате

наблюдается аномальная продукция многих факторов роста, в том числе молекул, способствующих усилению ангиогенеза через активацию рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR), рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) [12]. Активация этих рецепторов приводит к запуску



Э.А. Стаховский

Агент	Рекомендации NCCN по лечению распространенного ПКР [13]		Рекомендации EAU по лечению распространенного ПКР [14]	
	линия терапии	предшествующая терапия	линия терапии	предшествующая терапия
Сорафениб	2-я линия	Цитокины	2-я линия	Цитокины
Сунитиниб	1-я линия		1-я линия	
	2-я линия	Цитокины		
Бевацизумаб + ИФ	1-я линия		1-я линия	
Темсиролимус****	1-я линия**	ТКИ*	1-я линия***	ТКИ
Эверолимус	2-я линия	ТКИ	2-я линия	ТКИ
Пазопаниб	1-я линия		1-я линия	
	2-я линия	Цитокины	2-я линия	Цитокины
Акситиниб****	2-я линия	ТКИ		

* Ингибиторы тирозинкиназ.
** У пациентов с плохим прогнозом (наличие ≥ 3 факторов риска низкой выживаемости).
*** У пациентов с высоким риском прогрессирования.
**** Препарат не зарегистрирован в Украине.

Агент	Популяция пациентов	Предшествующая системная терапия	Терапия сравнения	Показатели эффективности терапии		
				медиана PFS в сравнении с контролем (мес, р)	медиана ОБ в сравнении с контролем (мес, р)	ORR в сравнении с контролем (%)
Сорафениб (Escudier et al., 2007)	С-К мПКР	Цитокины или лучевая терапия	Плацебо	5,5 vs 2,8; p<0,001	17,8 vs 15,2; p=0,029	10 vs 2
Сунитиниб (Motzer et al., 2007)	С-К мПКР	Нелеченные	ИФ- α	11 vs 5; p<0,001	26,4 vs 21,8; p=0,051	47 vs 12
Бевацизумаб + ИФ- α (Escudier et al., 2007)	С-К мПКР	Нелеченные	ИФ- α + плацебо	10,2 vs 5,4; p<0,001	23,3 vs 21,3; p=0,1291	31 vs 13
Бевацизумаб + ИФ- α (Rini et al., 2008)	С-К мПКР	Нелеченные	ИФ- α	8,5 vs 5,2; p<0,001	18,3 vs 17,4; p=0,069	26 vs 13
Пазопаниб (Sternberg et al., 2010)	С-К мПКР	Нелеченные	ИФ- α	11,1 vs 2,8; p<0,001	22,9 vs 20,5; p=0,224	30 vs 3
		Цитокины		7,4 vs 4,2; p<0,001		
Темсиролимус (Hudes et al., 2007)	80% – С-К мПКР, 20% – другие мПКР	Нелеченные	ИФ- α	3,8 vs 1,9; p<0,001	10,9 vs 7,3; p=0,007	8,6 vs 4,8
Эверолимус (Motzer et al., 2008)	91% – С-К мПКР, 9% – С-К ПКР	и VEGFR или ТКИ	Плацебо	4,9 vs 1,9; p<0,001	14,8 vs 14,4; p=0,162	1,8 vs 0
Акситиниб (Rini et al., 2011) [18]	С-К мПКР	и VEGFR, ТКИ, цитокины, ит-TOR, бевацизумаб	Сорафениб	6,7 vs 4,7; p<0,0001	Не определена	19 vs 12

Примечания: С-К – светлоклеточный; мПКР – метастатический ПКР; PFS – выживаемость без прогрессирования; ОБ – общая выживаемость; ORR – уровень объективного ответа; и VEGFR – ингибиторы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста; ит-TOR – ингибиторы m-TOR.

каскадов внутриклеточных реакций с участием PI3K/Akt, Raf-ras-MARK, m-TOR (мишень рапамицина млекопитающих). Целенаправленное воздействие на регуляторные каскады ангиогенеза стало возможным благодаря появлению таргетных ингибиторов, влияющих на различные этапы цепочки биохимических реакций. Начиная с 2005 г. для лечения распространенного рака почки Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) были одобрены 7 таргетных препаратов с различным механизмом действия, профилем безопасности и последовательностью применения: бевацизумаб – антагонист фактора роста эндотелия сосудов, моноклональное антитело; сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, акситиниб – мульти-таргетные ингибиторы киназ, связанных с VEGFR, PDGFR; темсиролимус, эверолимус – ингибиторы m-TOR.

Применение таргетных препаратов в последнее десятилетие позволило пересмотреть отношение онкологов к системной терапии ПКР. Ощутимые успехи таргетных агентов в аспекте повышения выживаемости без прогрессирования и в общей выживаемости изменили терапевтическую тактику в отношении лечения распространенного ПКР; скорее всего, в обозримом будущем указанные лекарственные средства станут компонентом комплексной терапии ранних форм почечной карциномы. Современные клинические рекомендации (Национальной онкологической сети США – NCCN, Европейской ассоциации урологов – EAU) были существенно изменены и дополнены главным образом за счет появления новых возможностей, предоставляемых таргетными препаратами (табл. 1).

В настоящее время в процессе клинических исследований II/III фазы находятся еще 11 молекул, потенциально эффективных при ПКР: ингибиторы тирозинкиназ, антагонисты эндотелиального фактора роста и 3 новых иммунотерапевтических агента [15]. Перспективное направление исследований связано с изучением комбинаций различных таргетных препаратов, таких как эверолимус + бевацизумаб, сорафениб + бевацизумаб, сорафениб + ИФ и т. д., а также сочетания таргетных препаратов с различными вариантами хирургических вмешательств.

На сегодня опубликованы материалы ряда хорошо организованных рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности таргетной терапии распространенного/метастатического

рака почки, которые не только убедительно демонстрируют клиническую пользу у пациентов с запущенными стадиями процесса, но и раскрывают потенциал этого направления системной терапии, связанный как с разработкой новых молекул, так и с расширением показаний для уже существующих (табл. 2).

При анализе данных таблицы 2 очевидно преимущество любого из таргетных препаратов перед терпией сравнения в длительности выживания без прогрессирования. Однако в большинстве исследований достоверная разница в общей выживаемости не отмечается, ограничиваясь тенденцией. Отчасти такое явление можно объяснить тем, что в большинстве исследований пациентов из группы контроля после доказанного прогрессирования переводили на терапию исследуемым препаратом. Например, из 148 больных, которые составляли группу плацебо в исследовании с пазопанибом (Sternberg et al., 2010), 70 (48%) пациентов после прогрессирования были переведены на пазопаниб, что естественным образом отразилось на длительности общей выживаемости в группе контроля, нивелировав разницу с группой леченных пазопанибом изначально. Таким образом, уже сегодня можно констатировать факт, что пациенты, получающие таргетную терапию, имеют реальные шансы прожить дольше, чем десятилетие назад, когда единственным выбором при метастатическом раке почки была высокодозная иммунотерапия [17].

Широкий выбор таргетных противопухлевых средств позволяет индивидуализировать подход к лечению, используя различный спектр их действия как в «вертикальном» направлении (от блокирования лиганда VEGFR до ингибирования m-TOR), так и в «горизонтальном», руководствуясь знаниями о мишенях ингибиторов тирозинкиназ. Благодаря этому таргетные препараты могут отличаться по эффективности, зачастую не обладая перекрестной резистентностью и имеют различный профиль безопасности. Понимание молекулярных особенностей ПКР и наличие наборов средств направленного действия уже сегодня обеспечили создание клинически значимого алгоритма лечения метастатического ПКР — последовательности применения различных агентов в зависимости от ранее проведенного лечения, общего состояния и наличия факторов риска прогрессирования [13]. Пожалуй, самый существенный недостаток данного алгоритма — отсутствие надежных молекулярно-генетических маркеров, позволяющих прогнозировать эффективность таргетных агентов в конкретной клинической ситуации. Важнейшее генетическое событие раннего канцерогенеза при развитии рака почки — ингибирование VHL — пока не может считаться значимым фактором прогнозирования эффективности таргетной терапии, как

и другие молекулярные маркеры (например, уровень VEGF) [20]. Таким образом, назначение таргетной терапии при раке почки сохраняет характер эмпиричности в большей степени, чем, например, при лечении рака легкого или рака толстой кишки, при которых мутации в генах EGFR и KRAS являются факторами, предсказывающими чувствительность к ингибиторам EGFR [21].

Выбор таргетного препарата для первой линии терапии распространенного ПКР должен быть обоснован показателями эффективности и безопасности лекарственных средства с учетом пожеланий и возможностей пациента. В отсутствие данных прямых сравнений возможностей препаратов 1-й линии для лечения мПКР (сунитиниб vs бевацизумаб + ИФ vs пазопаниб) можно ориентироваться только на непрямо сопоставление результатов различных клинических исследований. Исходя из данных таблицы 2 и данных анализа непрямого сравнения эффективности режимов первой линии таргетной терапии в целом сопоставима. Согласно этому анализу (рис.) пазопаниб в 1-й линии терапии мПКР обеспечивает более высокую выживаемость без прогрессирования, чем ИФ-α, и имеет сопоставимую эффективность по этому показателю в сравнении с таковой сунитиниба и комбинации бевацизумаб + ИФ-α [22].

На выбор оптимальной терапии не меньшим образом влияет ее безопасность, а при сопоставимых показателях эффективности именно безопасность может оказаться решающим фактором для принятия решения. Характерные для класса таргетных средств побочные эффекты — диарея, ладонно-подошвенная эритродизестезия, кожная сыпь, миелосупрессия, слабость — серьезно ограничивают применение препаратов направленного действия, особенно их комбинаций. Развитие осложнений связывают с нарушениями регуляции процессов жизнедеятельности в нормальных клетках, вызванных подавлением большого количества регуляторных белков, в том числе протеинкиназ. Очевидно, что потенциал развития нежелательных явлений тем больше, чем большее количество молекулярных мишеней имеет конкретный препарат.

В сравнительном исследовании спектра воздействия применяемых при раке почки таргетных агентов изучалась активность различных концентраций сунитиниба, сорафениба и пазопаниба в отношении 242 киназ. В концентрации 10 мМ сунитиниб, пазопаниб и сорафениб подавляют на 50% активность 147, 94 и 82 киназ соответственно. Пазопаниб подавляет VEGFR-2 и PDGF-β в концентрации соответственно в 2 и 3 раза меньшей, чем сунитиниб; в то же время сунитиниб активнее пазопаниба в 10 раз и сорафениба в 100 раз в отношении c-Kit. Концентрация пазопаниба, необходимая для

50% подавления Flt-3, выше в 150 раз таковой для сунитиниба, и в 13 раз — для сорафениба [23]. Киназы c-Kit и Flt-3 играют ключевое значение в развитии миелотоксичности, так как экспрессированы на гемопоэтических стволовых клетках и предшественниках гемопоэза [24]. Именно факт большей селективности пазопаниба предопределяет потенциально большую его безопасность в сравнении с таковой сунитиниба, особенно в аспекте гематологической токсичности. В связи с более низкой частотой развития слабости, мукозитов/стоматитов, ладонно-подошвенной дизестезии и гематологических осложнений в сравнении с сунитинимом пазопаниб может стать важной терапевтической опцией в лечении ПКР [26].

Теоретические предпосылки и непрямо сравнения профилей безопасности должны быть подтверждены результатами прямых исследований. Данные одного из них были доложены на ежегодной конференции ASCO-2012. Двойное слепое рандомизированное 22-недельное исследование по изучению переносимости терапии пазопанибом в сравнении с лечением сунитинимом у пациентов с мПКР (PISCES) предполагало последовательный прием этих препаратов по 10 нед с 2-недельным перерывом [25]. Из 114 пациентов, вошедших в окончательный анализ, 70% предпочли пазопаниб, 22% — сунитиниб, 8% не определились с выбором. Разница в предпочтении в пользу пазопаниба составила 49% (90% ДИ 37,0-61,5; p<0,001). В качестве наиболее частых причин предпочтения пазопаниба называли лучшее качество жизни и менее выраженную слабость. Среди медицинских работников предпочтения разделились в соотношении 60 против 21% в пользу пазопаниба при 19% не определившихся с выбором. Пациентам, принимавшим пазопаниб, реже снижалась доза (13 vs 20%) и отменялось лечение (6 vs 12%) в связи с нежелательными явлениями. Слабость, оцененная по опроснику FACIT (<http://www.facit.org/FACITorg/Questionnaires>), чаще развивалась при приеме сунитиниба в сравнении с лечением пазопанибом: соотношение рисков — 2,49; p=0,002. Исследовательская оценка объективного ответа на пазопаниб в сравнении с сунитинимом (RECIST 1.1) составила соответственно 22 и 24%; p=0,87. Настоящее исследование продемонстрировало лучшую переносимость пазопаниба перед сунитинимом при сравнимой эффективности по критерию объективного ответа [25]. Кроме того, особый интерес онкологов связан с прямым сравнительным исследованием III фазы эффективности и безопасности пазопаниба и сунитиниба COMPARZ, предварительные результаты которого ожидаются уже в этом году [16].

Таким образом, ПКР остается актуальной проблемой в онкологии из-за высокой частоты первичной запущенности и годичной летальности, низкой 5-летней выживаемости и низкой чувствительности к системной и лучевой терапии.

Таргетная терапия любым из одобренных к клиническому применению препаратов превосходит высокодозное лечение цитотоксиками как минимум по показателю выживаемости без прогрессирования. По результатам сравнения отдельных исследований таргетных препаратов можно сделать вывод об их сопоставимой эффективности, несмотря на не всегда очевидные преимущества в общей выживаемости. Пазопаниб демонстрирует более благоприятный профиль безопасности как по результатам не прямых сравнений, так и в прямом сравнительном исследовании PISCES.

Необходимо дальнейшее изучение возможностей таргетной терапии методами прямых сравнительных исследований одобренных к применению препаратов

и путем разработки новых молекул с более совершенными свойствами.

В условиях постоянно развивающихся и совершенствующихся методов лечения мПКР особое значение приобретает доступность новых методов терапии. В Украине зарегистрированы 5 таргетных препаратов, применяемых при ПКР: сорафениб, сунитиниб, бевацизумаб, эверолимус и пазопаниб; этот список постоянно расширяется. Зарегистрированный в этом году пазопаниб (Вотриент™) существенно расширил выбор методов медикаментозного воздействия на мПКР, предложив не менее эффективную, но, вероятно, более безопасную альтернативу существующим методам таргетной терапии.

Литература

1. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-917.
2. Motzer R.J., Bander N.H., Nanus D.M. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 865-75.
3. Antonelli A., Cozzoli A., Zani D. et al. The follow-up management of nonmetastatic renal cell carcinoma: definition of a surveillance protocol. *BJU Int* 2007; 99: 296-300.
4. Бюлетень Національного онкологічного реєстру № 13. — Рак в Україні, 2010-2011.
5. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registries Limited-Use National Cancer Institute, Cancer Statistics Branch, released April 2009, based on the November 2008 submission.
6. Fojo A.T., Shen D.W., Mickley L.A. et al. Intrinsic drug resistance in human kidney cancer is associated with expression of a human multidrug-resistance gene. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1922-7.
7. Ernest S., Rajaraman S., Megyesi J. et al. Expression of MDR1 (multidrug resistance) gene and its protein in normal human kidney. *Nephron* 1997; 77: 284-9.
8. Huland E., Heinzer H. Survival in renal cell carcinoma: a randomized evaluation of tamoxifen vs interleukin-2, alpha-interferon (leucocyte) and tamoxifen. *Br J Cancer* 2000; 82: 246-7.
9. Atzpodien J., Kirchner H., Illiger H.J. et al. IL-2 in combination with IFN-alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. *Br J Cancer* 2001; 85: 1130-6.
10. Coppin C., Porzolt F., Awa A. et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD001425. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674877>
11. Schrader A.J., Varga Z., Hegele A. et al. Second-line strategies for metastatic renal cell carcinoma: Classics and novel approaches. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2006; 132 (3): 137-149.
12. Kaelin W.G. Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer // *Clin Cancer Res.* — 2004. — Vol. 10 (18 Pt 2). — P. 6290S-6295S.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ for Kidney Cancer, v. 2.2012. National Comprehensive Cancer Network. <http://www.nccn.org>
14. Ljungberg B., Cowan N.C., Hanbury D.C. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 2010; 58: 398.
15. Figlin R., Sternberg C., Wood C.G. Novel agents and approaches for advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2012 Sep; 188 (3): 707-15. Epub 2012 Jul 19.
16. Pazopanib Versus Sunitinib in the Treatment of Locally Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma (COMPARZ) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00720941>
17. Najjar Y.G., Rini B.I. Novel agents in renal carcinoma: a reality check. *Ther Adv Med Oncol* 2012 July; 4(4): 183-194.
18. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011 Dec 3; 378 (9807): 1931-9. Epub 2011 Nov 4.
19. Bex A., Gore M. et al. Recent advances in the treatment of advanced renal cell carcinoma: towards multidisciplinary personalized care. *BJU Int* 2012 Mar 30. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11100.x
20. Choueiri T.K., Vaziri S.A., Jaeger E. et al. von Hippel-Lindau gene status and response to vascular endothelial growth factor targeted therapy for metastatic clear cell renal cell carcinoma // *J Urol* 2008. — Vol. 180. — P. 860-865.
21. Носов Д.А. Таргетная терапия при диссеминированном раке почки: успехи и перспективы // *Практическая онкология*. Т. 11, № 3. — 2010. — С. 171-181.
22. McCann L. et al. An indirect comparison analysis of pazopanib versus other agents in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) // ASCO GU 2010 abstract // http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=73&abstractID=30819
23. Kuma R., Crouthamel M.-C. Myelosuppression and kinase selectivity of multikinase angiogenesis inhibitors. *British Journal of Cancer* 2009; 101: 1717-1723.
24. Lyman, Jacobsen. c-kit ligand and Flt3 ligand: stem/progenitor cell factors with overlapping yet distinct activities. *Blood* 1998; 91: 1101-34.
25. Bernard J. et al. Patient preference between pazopanib and sunitinib: Results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) — PISCES study. *J Clin Oncol* 30, 2012 (supp 1; abstr CRA4502). http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=98799
26. Harrison M.R. Pharmacotherapy options in advanced renal cell carcinoma: what role for pazopanib? *Clin Med Insights Oncol* 2011; 5: 349-64. Epub 2011 Nov 7.

Статья подготовлена при содействии
ООО «ГлаксосмитКляйн Фармасьютикал
Украина»

VTNR/10/UA/01.10.2012/6656

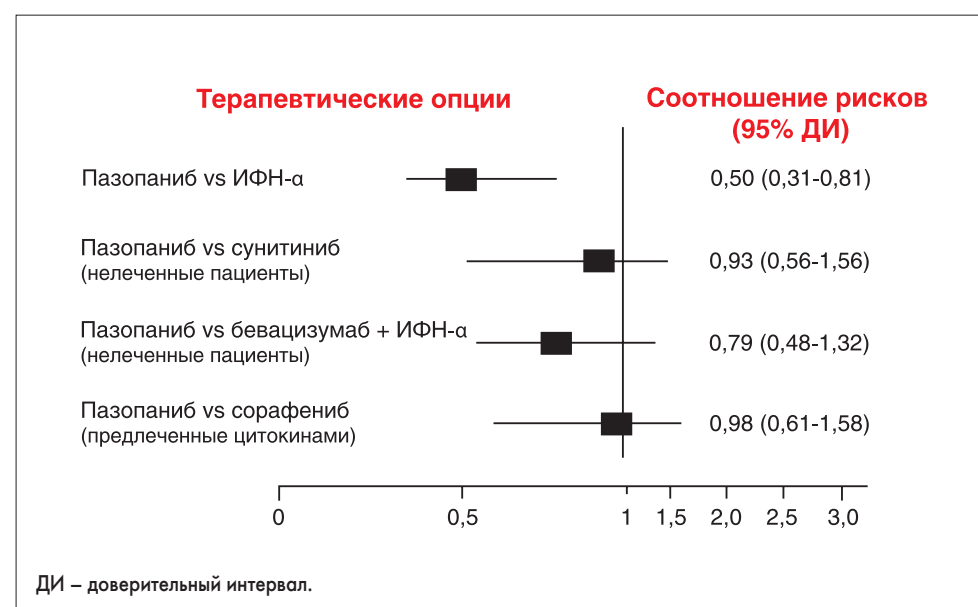


Рис. Непрямой сравнительный анализ эффективности пазопаниба с другими таргетными агентами, которые используются в 1-й линии терапии ПКР [22]