

## Эффективность сунитиниба у больных диссеминированным почечно-клеточным раком

О.Б. Карякин, А.М. Попов

ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

### SUNITINIB EFFICACY IN PATIENTS WITH DISSEMINATED RENAL CELL CARCINOMA

O.B. Karyakin, A.M. Popov

Public institution, medical radiological research center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

*Renal cell carcinoma belongs to a category of chemoresistant tumors. An overall life span of the patients with the disseminated form of disease amounts 10–12 months. Molecular biology development has brought to appearance of the novel kind of systemic treatment — «target» therapy. Use of the given group drugs allows improving the efficacy of the treatment of disseminated renal cancer. According to the guidelines of the European association of urology (EAU), sunitinib is approved as the first line therapy in patients with the favorable and doubtful prognosis.*

Рак почки является одним из наиболее тяжелых онкоурологических заболеваний. В 2005 г. в Российской Федерации зарегистрировано 15 733 новых случая этой патологии [1]. Развитие и течение заболевания таковы, что 25–30% пациентов обращаются за медицинской помощью по поводу симптомов, свидетельствующих о развитии метастатической болезни [2]. Среди тех больных, которым выполнено оперативное вмешательство по поводу локализованной опухоли, у 40–50% при последующем наблюдении появятся метастазы. Общая продолжительность жизни пациентов с распространенной формой опухоли около 12 мес [3], поэтому проблема лечения больных диссеминированным почечно-клеточным раком чрезвычайно актуальна.

Рак почки встречается в виде наследственной и sporadicческой (ненаследственной) форм. Наследственные синдромы обусловлены герминальными мутациями в соответствующих генах. Синдром фон Хиппель — Линдау обусловлен мутацией гена *VHL*. Одним из вариантов такого нарушения является развитие светлоклеточного рака почки. Аналогичный гистологический вариант встречается в 80% sporadicческих опухолей почечной паренхимы. Ген *VHL* функционирует как супрессор опухолевого роста. Его производное входит в состав комплекса, ответственного за разрушение факторов, индуцированных состоянием гипоксии ( $\text{HIF-}\alpha$ ), т.е. при нормальном содержании кислорода в тканях и нарушении функции *VHL* происходит накопление  $\text{HIF-}\alpha$ . Избыток этих факторов запускает каскад внутриклеточных реакций, направленных на устранение мнимой гипоксии. Начинается экспрессия генов, кодирующих фактор роста эндотелия сосудов (*VEGF*), тромбоцитарный фактор роста, фактор роста опухоли- $\alpha$ , которые, в свою очередь, стимулируют клеточную пролиферацию и ангиогенез. Ведущая роль в этих процессах отводится *VEGF* [4].

Опухоли почки резистентны к традиционной химиотерапии, неэффективно и использование гормональных средств. В настоящее время в нашей стране стандартом в лечении метастатического почечно-клеточного рака остается неспецифическая иммунотерапия. Применяются два препарата: интерферон- $\alpha$  ( $\text{ИФН-}\alpha$ ) и интерлейкин-2 ( $\text{ИЛ-2}$ ). Частота объективных ответов при их использовании в монотерапии или в комбинации не превышает 10–20% [3]. R. Motzer и соавт. [5] разработали прогностические критерии для больных диссеминированным раком почки. Неблагоприятными факторами являются: неудаленная первичная опухоль, статус активности по Карновскому менее 80%, уровень гемоглобина ниже нормы, ЛДГ более чем в 1,5 раза выше нормы,  $\text{Ca}^{2+}$  более 10 мг/дл. Согласно проведенному анализу, медиана выживаемости больных распространенным почечно-клеточным раком на фоне лечения  $\text{ИФН-}\alpha$  составляет 20, 10 и 4 мес в группе благоприятного (0 факторов), промежуточного (1–2 фактора) и плохого (3 и более факторов) прогноза соответственно.

Принципиально новым подходом лечения онкологических заболеваний является терапия мишеней (таргетная терапия). Для больных распространенным раком почки разработан и успешно испытан целый ряд лекарственных средств данной группы: торисел (темзиролимус), авастин (бевацизумаб), нексавар (сорафениб), Сутент (сунитиниб). У всех этих препаратов присутствует антиангиогенный эффект, направленный на нарушение формирования патологической сети сосудов в опухоли и метастазах [6]. Таким образом разрушается одно из патогенетических звеньев развития опухоли, обусловленное нарушениями в геноме.

В этом году в РФ к применению при диссеминированном почечно-клеточном раке зарегистрирован Сутент, который является мощным ингибитором тирозинкиназ — белков, с помощью которых

Таблица 1. Характеристика больных

Показатель	Сунитиниб (n=375)	ИФН-α (n=375)
Средний возраст, годы	62 (27—87)	59 (34—85)
Мужчины/женщины	267/108	269/106
Статус активности (ECOG):		
0	231 (62)	229 (61)
1	144 (38)	146 (39)
Предшествующая нефрэктомия	340 (91)	335 (89)
Локализация метастазов:		
легкие	292 (78)	298 (79)
печень	99 (26)	90 (24)
кости	112 (30)	112 (30)
лимфоузлы	218 (58)	198 (53)
Количество локализаций метастазов:		
1	55 (15)	72 (19)
2	106 (28)	112 (30)
≥3	214 (57)	191 (51)
Прогноз по Motzer:		
благоприятный	143 (38)	121 (34)
промежуточный	209 (56)	212 (59)
плохой	23 (6)	25 (7)

**Примечание.** Где не указано иначе, данные представлены как число больных (в скобках — процент).

происходит передача внутриклеточных сигналов. Установлено, что сунитиниб нарушает связывание VEGF, PDGF с соответствующими рецепторами.

В США Сутент одобрен FDA к применению у больных метастатическим раком почки в январе 2006 г. Это решение было принято на основании предварительных результатов двух исследований II фазы. Назначение сунитиниба в качестве терапии второй линии 168 больным с рефрактерностью к цитокинам позволило достичь объективного ответа (полная + частичная регрессия) в 42% случаев [7, 8]. В настоящее время эти исследования продолжаются. 20 пациентов остаются на лечении без признаков прогрессирования. На 2-летнем временном отрезке оставались живыми 48% больных. По результатам последней обработки данных средняя безрецидивная выживаемость на фоне лечения сунитинибом составила 8,4 мес, средняя общая — 22,3 мес [9].

После получения этих данных было инициировано международное многоцентровое рандомизированное исследование III фазы, сравнивающее эффективность сунитиниба и иммунотерапии у больных диссеминированным светлоклеточным раком почки. По условиям исследовательского протокола было сформировано две лечебные ветви, в каждую из которых включено по 375 больных. Основные характеристики групп приведены в табл. 1 [10].

Следует отметить, что в исследование преимущественно были включены пациенты с благоприят-

ным и промежуточным прогнозом по шкале Motzer. Группы были сбалансированы по демографическим показателям и основным прогностическим критериям. Иммунотерапия проводилась по общепринятой методике: ИФН-α-2А назначали подкожно 3 раза в неделю, начиная с 3 млн ЕД с последующей эскалацией дозы до 9 млн ЕД. Сунитиниб назначали перорально по 50 мг 1 раз в сутки, независимо от приема пищи. Курс лечения включал 4 нед приема препарата, затем — 2 нед перерыва. Лечение прекращали в случае прогрессирования болезни, развития осложнений либо по желанию пациента. На сегодняшний день исследование не завершено, но предварительные результаты продемонстрировали преимущество сунитиниба по показателям объективного ответа на лечение и безрецидивной выживаемости. В табл. 2 приведены данные последнего анализа [11].

Различия в группах статистически достоверны и наглядно демонстрируют превосходство антиангиогенной терапии. В исследовании выполнена оценка прогностических критериев. Установлено, что благоприятное влияние на выживаемость оказывают нормальный уровень гемоглобина (не менее 130 г/л для мужчин и 115 г/л для женщин;  $p=0,0043$ ), интервал с момента установления диагноза до начала лечения сунитинибом не менее 1 года ( $p=0,0002$ ), статус активности по ECOG, равный 0 ( $p=0,0005$ ), уровень  $Ca^{2+}$  более 10 мг/дл ( $p=0,001$ ) и не более одной локализации метастатических очагов ( $p=0,0002$ ). Очевидно, что предложенная ранее в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center прогностическая модель может использоваться при планировании лечения сунитинибом.

Побочные реакции III—IV степени на фоне приема сунитиниба представлены нейтропенией (12%), тромбоцитопенией (8%), гиперамилаземией (5%), диареей (5%), кожным ладонно-подошвенным синдромом (5%), артериальной гипертонией (8%). 8% больных прекратили лечение в связи с побочными эффектами.

Похожие результаты опубликовали M. Gore и соавт. [12], проанализировавшие токсичность сунитиниба у 2158 больных метастатическим раком почки. Из них у 288 (13%) пациентов статус активности по ECOG был равен 2 и у 173 (8%) диагностированы метастазы в головной мозг. Наиболее часто лечение сопровождалось диареей (всего 39%; из них III—IV степени 3%), слабостью (35%; 7%), тошнотой (33%; 2%). На основании представленных данных можно сделать заключение о приемлемом уровне побочных эффектов сунитиниба.

Основываясь на результатах рандомизированного исследования, представленного выше, E. Remak и соавт. [13] сравнили экономические затраты на лечение больных сунитинибом и ИФН-α. Создана мо-

дель, основанная на 5- и 10-летних предполагаемых сроках терапии каждым из препаратов с последующим симптоматическим лечением. В анализе учтены расходы на лекарства, анализы, выполнение визуализирующих процедур, наблюдение врача, госпитализации и лечение побочных эффектов. Установлено, что применение сунитиниба в I линии терапии экономически более выгодно, чем лечение ИФН- $\alpha$ .

В 2007 г. на ASCO были представлены результаты клинических исследований I—II фазы, изучавшие комбинации сунитиниба с другими препаратами у больных метастатическим раком почки. D. Feldman и соавт. [14] оценили переносимость комбинации сунитиниба с бевацизумабом. У 16 больных применяли 3 варианта терапии. Бевацизумаб во всех случаях вводили внутривенно в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед, а сунитиниб назначали в дозах 25, 37,5 и 50 мг 6-недельными курсами (4 нед приема, 2 нед — перерыв). Комбинация признана переносимой при использовании сунитиниба в дозах 25 и 37,5 мг. У 13 пациентов оценена эффективность данной схемы. Зарегистрировано 4 частичные регрессии, 7 стабилизаций и 2 прогрессирования заболевания. G. Kondagunta и соавт. [15] сообщили о переносимости сунитиниба (в дозах 37,5 и 50 мг) и ИФН- $\alpha$  (3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю с последующей эскалацией дозы до 9 млн МЕ). Авторы не выявили усиления токсичности в данной комбинации. Наиболее часто III степень токсичности, как и при монотерапии этими препаратами, была выражена нейтропенией (26%) и слабостью (26%). P. Patel и соавт. [16] комбинировали сунитиниб с гефитинибом (ингибитор рецептора эпидермального фактора роста). Максимальными допустимыми признаны дозы сунитиниба 37,5 мг (6-недельная схема) и гефитиниба по 250 мг ежедневно. В результате применения такого режима у 36 больных получено 11 (30%) частичных регрессий и 15 (42%) стабилизаций, что не превосходит эффективность монотерапии сунитинибом.

Интересным представляется изучение последовательного назначения антиангиогенных препаратов. В работе D. George и соавт. [17] больным метастатическим раком почки, рефрактерным к бевацизумабу, назначали сунитиниб по стандартной методике. Объективный ответ в виде частичной регрессии зарегистрирован у 14 (23%) пациентов, еще у 35 (57%) больных достигнута стабилизация болезни. Безрецидивная выживаемость составила 30 нед. В двух исследованиях изучалось последовательное назначение ингибиторов тирозинкиназ: сорафениб — сунитиниб (А) и сунитиниб — сорафениб (Б). В случае прогрессирования или непереносимости на фоне приема сорафениба назначался сунитиниб, и наоборот. В работе M. Sablin и соавт. [18] зарегист-

Таблица 2. Результаты лечения

Показатель	Сунитиниб (n=375)	ИФН- $\alpha$ (n=375)
Полная + частичная регрессия, %	44	11
Безрецидивная выживаемость, мес	11	4

*Примечание.* Все различия высокодостоверны ( $p < 0,000001$ ).

рированы 90 пациентов, комбинация А применялась у 68 больных, Б — у 22. В настоящий момент исследование продолжается. Только у шести больных не было отмечено лечебного эффекта после использования обоих препаратов. Следует отметить, что у этих шести пациентов было 3 и более локализаций метастатических очагов, и они имели промежуточный и плохой прогноз по шкале Motzer. Авторы отрицают наличие перекрестной резистентности у используемых препаратов. В аналогичном по дизайну исследовании A. Dham и соавт. [19] участвовали 37 больных. Средняя продолжительность безрецидивного периода на фоне приема комбинации А составила 30,5 нед, Б — 42 нед. Исследователи отмечают лучшие результаты лечения при использовании сунитиниба в первой линии терапии.

Эти же ингибиторы тирозинкиназ использовали A. Plantade и соавт. [20] в монотерапии больных папиллярным ( $n=41$ ) и хромофобным ( $n=12$ ) почечно-клеточным раком. По данным авторов, на фоне лечения сунитинибом зарегистрировано 15% объективных ответов против 6% при использовании сорафениба. При этом показатели безрецидивной выживаемости достоверно различались (11,9 против 5,5 мес;  $p=0,002$ ) в пользу сунитиниба. Также авторы сделали вывод, что ингибиторы тирозинкиназ при хромофобной форме опухоли так же эффективны, как и при светлоклеточной, и малоэффективны при папиллярном раке почки.

Наиболее эффективные комбинации и последовательность применения таргетных препаратов у больных раком почки еще предстоит определить, но уже сейчас, согласно руководству Европейской ассоциации урологов (EAU; 2007), терапию распространенных форм рака почечной паренхимы следует проводить, используя ингибиторы тирозинкиназ. В I линии лечения больным с благоприятным и промежуточным прогнозом (по Motzer) рекомендуется назначать сунитиниб. Подобная схема предложена и в США для лечения метастатического почечно-клеточного рака (табл. 3).

Данный алгоритм основан на результатах международных исследований, в которых изучалась эффективность таргетных препаратов у больных метастатическим раком почки в сравнении с иммунотерапией. В приведенном выше рандомизированном

Таблица 3. Алгоритм лечения метастатического рака почки [21]

Первая линия терапии	Схемы лечения	
Благоприятный и промежуточный прогноз	Сунитиниб Бевацизумаб ± ИФН-α	Высокие дозы ИЛ-2
Плохой прогноз II линия терапии после иммунотерапии после ингибиторов рецепторов VEGF	Темзиролимус Сорафениб Исследовательские протоколы III фазы	

исследовании, сравнивающим сунитиниб и ИФН-α, медиана безрецидивной выживаемости при использовании сунитиниба составила 11 мес. В похожей по дизайну работе, где изучалась эффективность комбинаций бевацизумаб + ИФН-α и ИФН-α + плацебо, аналогичный показатель равен 10,2 мес [22]. В оба исследования преимущественно были включены больные метастатическим раком почки с благоприятным и промежуточным прогнозом по Motzer. Безрецидивная выживаемость на фоне сунитиниба и комбинации бевацизумаб + ИФН-α практически не различалась, вероятно, учитывая менее выраженные побочные эффекты сунитиниба, а также более

предпочтительный способ приема препарата, этот режим лечения стоит на первом месте. Как один из вариантов лечения предлагается ИЛ-2. Использование этого препарата в виде болюсных инфузий в высоких дозах позволяет достичь длительных полных регрессий лишь у незначительного количества больных метастатическим раком почки, а ввиду выраженной токсичности данную терапию следует проводить в условиях отделений интенсивной терапии.

Таким образом, таргетная терапия занимает приоритетное место в лечении распространенного рака почки. Методом выбора при определении тактики лечения больных светлоклеточным раком с благоприятным и промежуточным прогнозом является назначение сунитиниба. Необходимо изучение эффективности этого препарата при иных гистологических вариантах злокачественных новообразований почечной паренхимы, а также его комбинаций с препаратами других групп.

Литература

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2005 году (заболеваемость и смертность). М.; 2007.
2. 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.
3. Guida M., Colucci G. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: is it a therapeutic option yet? Ann Oncol 2007;(Suppl 6):149—52.
4. Chow L.Q.M., Eckhardt S.G. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. J Clin Oncol 2007;25(7):884—96.
5. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999;17:2530—40.
6. De Mulder P., Patard J.-J., Szczylik C. et al. Current status of targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol 2007;6(10):665—71.
7. Motzer R.J., Michaelson M.D., Redman B.G. et al. 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. J Clin Oncol 2006;24(1):16—24.
8. 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.
9. Rosenberg J.E., Motzer R.J., Michaelson M.D. et al. Sunitinib therapy for patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Updated results of two phase II trials and prognostic factor analysis for survival. ASCO 2007;abstr 5095.
10. 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(2):115—24.
11. Motzer R.J., Figlin R.A., Hutson T.E. et al. Sunitinib versus interferon-alfa (IFN-α) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Updated results and analysis of prognostic factors. ASCO 2007;abstr 5024.
12. Gore M.E., Porta C., Oudard S. et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Preliminary assesment of toxicity in an expanded access trial with subpopulation analysis. ASCO 2007;abstr 5010.
13. Remak E., Mullins C.D., Akobundu E. et al. Economic evaluations of sunitinib versus interferon-alfa (IFN) in first-line metastatic renal cell carcinoma (mRCC). ASCO 2007;abstr 6607.
14. Feldman D.R., Kondagunta G.V., Ronnen E.A. et al. Phase I trial of bevacicumab plus sunitinib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). ASCO 2007;abstr 5099.
15. Kondagunta G.V., Hudes G.R., Figlin R. et al. Sunitinib malate (SU) plus interferon (IFN) in first line metastatic renal cell cancer (mRCC): Results of a dose-finding study. ASCO 2007;abstr 5101.
16. Patel P.H., Kondagunta G.V., Redman B.G. et al. Phase I/II study of sunitinib malate in combination with gefitinib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). ASCO 2007;abstr 5097.
17. George D.J., Michaelson M.D., Rosenberg J.E. et al. Phase II trial of sunitinib in bevacicumab-refractory metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Updated results and analysis of circulating biomarkers. ASCO 2007;abstr 5035.
18. Sablin M.P., Bouaita L., Balleyguier C. et al. Sequential use of sorafenib and sunitinib in renal cancer: Retrospective analysis in 90 patients. ASCO 2007;abstr 5038.
19. Dham A., Dudek A.Z. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. ASCO 2007;abstr 5106.
20. Plantade A., Choueiri T., Escudier B. et al. Treatment outcome for metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma (RCC) patients treated with tyrosine-kinase inhibitors (TKIs) sunitinib and sorafenib. ASCO 2007;abstr 5037.
21. Hutson T.E., Figlin R.A. Evolving role of novel targeted agents in renal cell carcinoma. Oncology 2007;21:1175—80.
22. Escudier B., Koralewski P., Pluzanska A. et al. A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacicumab/interferon-2a vs placebo/interferon-2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2007;25(18S):abstr 3.