

Первый опыт применения таргетных препаратов при раке почки

В.И.Борисов¹, С.Б.Петерсон², А.С.Семков², В.И.Ширококорд³, Д.В.Семенов⁴

¹Онкологический клинический диспансер №1, Москва

(главный врач – проф. А.М.Сдвижков);

²Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра онкологии лечебного факультета, Москва

(зав. кафедрой – проф. С.Б.Петерсон);

³Московская городская онкологическая больница №62, Москва

(главный врач – проф. А.Н.Махсон);

⁴Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург

(главный врач – проф. Г.М.Манихас)

Цель исследования – оценка выживаемости до прогрессирования в нескольких линиях терапии у больных, получавших таргетные препараты. Проведен ретроспективный анализ данных 85 больных с метастатическим почечно-клеточным раком, получавших таргетную терапию. Выполнена оценка эффективности различных групп препаратов в нескольких линиях терапии. Установлено, что сорафениб, сунитиниб и бевацизумаб с интерфероном альфа могут равноценно быть рекомендованы к применению в терапии первой линии диссеминированного рака почки. В терапии второй линии сорафениб и сунитиниб также могут быть равнозначно рекомендованы к применению.

Ключевые слова: таргетная терапия, почечно-клеточный рак, сорафениб, сунитиниб, бевацизумаб

The first experience of targeted drugs application in renal cancer

V.I.Borisov¹, S.B.Peterson², A.S.Semkov², V.I.Shirokorad³, D.V.Semenov⁴

¹Oncologic Clinical Dispensary №1, Moscow

(Chief Doctor – Prof. A.M.Sdvizhkov);

²N.I.Pirogov Russian State Medical University, Department of Oncology, Moscow

(Head of the Department – Prof. S.B.Peterson);

³Moscow City Cancer Hospital № 62

(Chief Doctor – Prof. A.N.Makhson);

⁴Municipal Clinical Oncologic Dispensary, St.-Petersburg

(Chief Doctor – Prof. G.M.Manikhas)

The aim of the study was to evaluate the survival before progression in few lines of therapy in patients receiving targeted drugs. There was performed a retrospective analysis of 85 patients with metastatic renal cell cancer, treated with targeted therapy. The evaluation of the effectiveness of different drug groups in several lines of therapy was performed. It has been estimated, that sorafenib, sunitinib and bevacizumab with interferon alpha could be equally recommended for use in the first line treatment of the disseminated kidney cancer. Sorafenib and sunitinib could be prescribed equivalently in the second line therapy.

Key words: targeted therapy, renal cell carcinoma, sorafenib, sunitinib, bevacizumab

В России по темпам прироста онкологической заболеваемости за последние 10 лет опухоли почки уступают только раку предстательной железы и стоят на втором месте (43,9%) [1]. При первичном обращении за медицинской помощью более четверти больных имеют диссеминированную форму заболевания [2]. Более чем у половины больных после радикального хирургического лечения отмечается генерализация опухоли [3], медиана выживаемости после прогрессирования составляет от 10 до 13 мес [4]. В рандомизированных исследованиях показана неэффективность

химиотерапии, что связано с гиперэкспрессией белка множественной лекарственной устойчивости MDR1 [5, 6]. Эффективность лучевой терапии с паллиативной целью отмечена только при интракраниальных и костных метастазах [7]. Применение интерферона-альфа (ИФН-α) позволяет достичь частоты объективного ответа только у 10–15% больных [8, 9]. На практике используется прогностическая модель MSKCC, созданная на основании исследования R.Motzer и соавт. [10], в которой факторами высокого риска прогрессирования являются: низкий соматический статус, не удаленная первичная опухоль, повышенный уровень лактатдегидрогеназы, гиперкальциемия, анемия. Выделяют группы плохого (более трех факторов риска), умеренного (1–2 фактора риска) и благоприятного прогноза (отсутствие факторов риска). Терапия цитокинами эффективна только в группе хорошего прогноза и не приводит к улучшению выживаемости в группах умеренного и плохого прогноза [9].

Для корреспонденции:

Семков Александр Сергеевич, аспирант кафедры онкологии Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (499) 324-9684

E-mail: semkov.a@mail.ru

Статья поступила 01.11.2010 г., принята к печати 22.12.2010 г.

Неудовлетворительные результаты лечения требовали дальнейшего изучения патогенеза рака почки.

Появление новых знаний в области молекулярной биологии позволило выявить участие ряда путей передачи сигнала в патогенезе развития и прогрессирования почечно-клеточного рака, благодаря чему возникла идея создания таргетных препаратов, специфически ингибирующих эти пути. В настоящее время для лечения распространенного рака почки в Европе и США рекомендованы таргетные препараты трех групп: 1) тирозинкиназные ингибиторы (сорафениб, сунитиниб); 2) ингибиторы mTOR (темсиролимус, эверолимус); 3) моноклональные антитела (бевацизумаб в сочетании с ИФН- α).

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации по урологии сунитиниб и бевацизумаб показаны к применению у пациентов с хорошим и умеренным прогнозом, а ингибиторы mTOR – у пациентов с плохим прогнозом в качестве первой линии терапии. Сорафениб рекомендовано применять в качестве второй линии терапии диссеминированного рака почки [7]. Однако Американская урологическая ассоциация рекомендует применение сорафениба и сунитиниба как в первой, так и во второй линии терапии метастатического рака почки. Рандомизированных исследований, напрямую сравнивающих эффективность сорафениба и сунитиниба, не проводилось.

Таким образом, последовательность терапии таргетными препаратами до конца не определена.

Пациенты и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 85 больных метастатическим раком почки, получавших таргетную терапию в учреждениях департамента здравоохранения г. Москвы за период с 2006 по 2010 гг. Среди них были 61 (71,8%) мужчина и 24 (28,2%) женщины. Средний возраст больных составил $57,2 \pm 1,3$ года (от 22 до 75 лет). Разделение пациентов по факторам прогноза не производилось.

Хирургическое удаление первичной опухоли выполнено у 95,3% больных ($n = 81$). Поражение левой почки было у 37 (43,5%) больных, правой – у 48 (56,5%). Адреналэктомия выполнена у 25 (29,4%) больных.

Синхронные метастазы были у 40 (47,1%) больных (до, одновременно или менее чем через 3 мес после выявления опухоли почки), метастазы (более чем через 3 месяца после выявления опухоли почки) – у 42 (52,9%) больных.

По локализации метастазов больные распределились следующим образом: метастатическое поражение легких отмечалось у 57 (67,1%), костей – у 33 (38,8%), лимфоузлов средостения – у 13 (15,3%), печени – у 10 (11,8%), надпочечников – у 8 (9,4%), головного мозга – у 7 (8,2%) пациентов. У единичных пациентов отмечены метастазы в другие органы. Наиболее часто встречалась множественность метастазов, поражение одной зоны было у 35 (41,2%) больных, в основном за счет вторичных изменений в легких и костях (19 и 10 человек соответственно).

Первично-множественный рак был у 5,9% ($n = 5$) пациентов, у двух – ремиссия рака ротоглотки и прямой кишки, у двух – метастатический рак предстательной и молочной железы, у одного – рак второй почки.

Было выполнено 18 операций 17 (20%) пациентам на метастатических и рецидивных опухолевых очагах: 10 операций на костях скелета, 2 резекции легкого, 2 операции на головном мозге, 1 панкреатодуоденальная резекция, 1 резекция почки; удалено 2 местных рецидива.

10 пациентам проводили лучевую терапию на костные метастатические очаги в эквивалентной дозе от 28 до 57 Гр. Одному пациенту провели радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг на установке Leksell Gamma Knife.

36 (42,4%) больным в качестве терапии первой линии проводилась иммунотерапия. Химиотерапию получали 11,8% ($n = 10$) человек, из них 6 в сочетании с терапией цитокинами. У 39 (45,9%) пациентов применялась таргетная терапия: сорафениб – у 17 (20,0%), сунитиниб – у 10 (11,8%), бевацизумаб в сочетании с ИФН- α – у 10 (11,8%) больных. Двое (2,4%) получали сорафениб в адъювантном режиме.

Терапия второй линии проводилась 52 (61,2%) больным. Сорафениб получали 27 человек, все после иммуно- или химиотерапии; сунитиниб – 12, из них 11 после иммуно- или химиотерапии, один – после терапии сорафенибом. 8 пациентов получали бевацизумаб в сочетании с интерфероном или капецитабином: 5 – после иммунотерапии, 2 – после сунитиниба, 1 – после сорафениба. 5 больных получали другие таргетные препараты (акситиниб, темсиролимус, эрлоти- ниб) или комбинации из нескольких: двое – после иммунотерапии, двое – после сунитиниба, один – после нексавара.

Третья линия терапии проведена 10 пациентам: сунитиниб получали 4 больных, бевацизумаб в сочетании с интерфероном – 2, сорафениб – 2, бевацизумаб с сунитинибом – 1, темсиролимус – 1. Все пациенты в качестве терапии первой линии получали цитокины или химиотерапию, во второй линии – различные таргетные препараты.

Различия выживаемости в группах определяли с помощью Long-Rank теста. Время до прогрессирования рассчитывали по методу Каплана-Мейера.

Результаты исследования и их обсуждение

При гистологическом исследовании биоптата первичной опухоли у 76 (89,4%) больных выявлен светлоклеточный почечноклеточный рак. У двух больных диагностирован смешанный вариант светлоклеточного рака с хромофобным и светлоклеточным с хромофобным, папиллярным и саркомоподобным. У одного пациента опухоль была мультицентричной, один из узлов имел строение саркомоподобного, другой – светлоклеточного почечноклеточного рака. Папиллярный светлоклеточный рак и лейомиосаркома выявлены в единичных случаях.

Средняя продолжительность жизни от нефрэктомии до прогрессирования при метастатических метастазах составила $52,5 \pm 9,3$ мес, медиана выживаемости – 34 мес.

Пациенты получали от одной до трех линий терапии. В первой линии медиана выживаемости без прогрессирования в группе пациентов, получавших иммунотерапию, составила 3,5 мес; в группе химиотерапии – 4,0 мес; среди больных, получавших сорафениб – 10,8 мес; сунитиниб – 11,8 мес; бевацизумаб с ИФН- α – 9,8 мес. При сравнении групп таргетного лечения различия в выживаемости были незначительными ($p = 0,927$).

Во второй линии медиана выживаемости без прогрессирования в группе сорафениба составила 7,0 мес, в группе сунитиниба – 8,7 мес. Различия между группами недостоверны ($p = 0,267$). В группе бевацизумаба медиана выживаемости не достигнута при среднем сроке наблюдения $7,1 \pm 3,2$ мес.

Среди пациентов, получавших терапию третьей линии, медиана до прогрессирования не достигнута ни в одной из групп.

Мы также провели анализ среди всех пациентов, получавших определенный вид терапии во всех линиях. При лечении сорафенибом, сунитинибом и бевацизумабом в сочетании с ИФН- α медиана выживаемости до прогрессирования составила 10, 13,1 и 10,5 мес соответственно. Разница между группами недостоверна ($p = 0,816$).

В течение последних лет отмечается активное развитие медикаментозного лечения метастатического рака почки, появляются новые, высокоэффективные препараты. Наше исследование является ретроспективным, однако мы решили сравнить его результаты с данными рандомизированных исследований других авторов. В результате применения сорафениба в первой линии лечения диссеминированного рака почки в исследованиях C.Szczylik et al. медиана до прогрессирования составила 5,7 мес [11]. В нашей группе наблюдений терапия данным препаратом показала несколько лучшие результаты: медиана до прогрессирования составила 10,8 мес. При использовании сунитиниба в качестве препарата первой линии терапии нами были получены практически одинаковые данные с исследованием III фазы, медиана до прогрессирования в котором составила 11,0 мес против 11,8 мес в нашей группе [12]. При сравнении результатов лечения бевацизумабом с ИФН- α в нашем исследовании и исследовании AVOREN (III фазы) также получены сходные результаты [13]. Медианы до прогрессирования составили 9,8 и 10,2 мес соответственно.

При сравнении сорафениба во второй линии терапии наши данные были немного лучше, чем в исследовании TARGET [14]. Медианы до прогрессирования составили 7,0 и 5,5 мес соответственно. В многоцентровых исследованиях II фазы пациенты, получавшие сунитиниб во второй линии, прожили без прогрессирования 8,7 и 8,8 мес, что аналогично нашей серии наблюдений [15, 16].

Заключение

В связи с отсутствием различий в медиане без прогрессирования в терапии первой линии ($p = 0,927$) сорафениб, сунитиниб и бевацизумаб с ИФН- α ($p = 0,927$) могут быть равноценно рекомендованы к применению. В терапии второй линии сорафениб и сунитиниб также могут быть равнозначно рекомендованы к применению. Для сравнения эффективности последовательности терапии необходимо проведение рандомизированных исследований.

Литература

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. – В кн.: Злокачественные новообразования в России в 2007 году (Заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2009. – 244 с.

2. Mani S., Todd M.B., Katz K., Poo W.J. Prognostic factors for survival in patients with metastatic renal cancer treated with biological response modifiers // J. Urol. – 1995. – V.154 (1). – P.35–40.
3. Janzen N.K., Kim H.L., Figlin R.A., Beldegrun A.S. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease // Urol. Clin. North. Am. – 2003. – V.30(4). – P.843–852.
4. Motzer R.J., Michaelson M.D., Redman B.G. et al. Activity of SU11248, a Multitargeted Inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, in Patients With Metastatic Renal cell Carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2006. – V.24 (1). – P.16–24.
5. Motzer R.J., Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma // J. Urol. – 2000. – V.163. – P.408–417.
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. – V.5. – P.1922–1927.
7. Ljungberg B., Hanbury D.C., Kuczyk M.A. et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. – European Association of Urology, 2009. – P.21–23.
8. Interferon-alpha and survival in metastatic renal cell carcinoma: Early results of a randomized controlled trial – Medical Research Council Renal Cancer Collaborators // Lancet. – 1999. – V.353. – P.14–17.
9. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A., et al. Interferon-alpha as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2002. – V.20 (1). – P.289–296.
10. Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H. et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2004. – V.22 (3). – P.454–463.
11. Escudier B., Szczylik C., Hutson T.E. et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2009. – V.27 (8). – P.1280–1289.
12. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2009. – V.27 (22). – P.3584–3590.
13. 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 cancer // N. Engl. J. Med. – 2003. – V.349 (5). – P.427–434.
14. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M., et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. – 2007. – V.356 (2). – P.125–134.
15. Motzer R.J., Rini B.L., Bukowski R.M. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma // JAMA. – 2006. – V.295. – P.2516–2524.
16. Motzer R.J., Michaelson M.D., Rosenberg J. et al. Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma // J. Urol. – 2007. – V.178 (5). – P.1883–1887.

Информация об авторах:

Борисов Василий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по химиотерапии онкологического клинического диспансера №1
Адрес: 105005, г. Москва, ул. Бауманская, 17/1
Телефон: (499) 261-9260
E-mail: okd1@mosgorzdrav.ru

Петерсон Сергей Борисович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 324-9684
E-mail: petersonsb@mail.ru

Широкоград Валерий Иванович, доктор медицинских наук, заведующий отделением урологии Московской городской онкологической больницы №62
Адрес: 143423, Московская обл., Красногорский район, п/о Степановское, МГОб № 62
Телефон: (495) 561-2347
E-mail: info@onco62.ru

Семенов Дмитрий Владимирович, кандидат медицинских наук, врач-онколог 5-го урологического отделения Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, просп. Ветеранов, 56
Телефон: (812) 234-2710
E-mail: sema.69@mail.ru