

Применение таргетных препаратов в лечении метастатического рака почки: последовательное назначение или комбинация

Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский

МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

Достижения молекулярной биологии позволили выяснить основные патогенетические пути развития почечно-клеточного рака (ПКР), что способствовало созданию новых препаратов для лечения метастатического ПКР, относящихся к группе таргетных препаратов или ингибиторов тирозинкиназы. В клинических исследованиях II и III фазы доказаны эффективность и управляемый профиль безопасности широкого спектра препаратов для лечения метастатического ПКР. Развивающаяся резистентность и непереносимость препаратов обуславливают необходимость в проведении новых клинических исследований, поиска новых препаратов и схем лечения, направленных на улучшение показателей выживаемости и качества жизни больных. Проведенные исследования по изучению эффективности и безопасности последовательного применения антиангиогенных препаратов и их комбинации подтвердили целесообразность использования этих стратегий лечения у больных метастатическим ПКР. Ожидаемые результаты продолжающихся крупных клинических исследований III фазы позволят выяснить, как оптимально использовать таргетные препараты, в какой комбинации или последовательности.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназы

Sequential use of target agents and their combination in the treatment for metastatic renal cell carcinoma

B. Ya. Alekseyev, A.S. Kalpinsky

P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute, Russian Agency for Medical Technologies

The development of molecular biology led to the discovery of major pathogenetic pathways in the development of renal cell carcinoma (RCC), contributing to the designing of novel drugs to treat metastatic RCC, which belong to a group of target agents or tyrosine kinase inhibitors. Phases II and III clinical trials have proven the efficacy and controlled safety profile of a broad range of drugs for the treatment of metastatic RCC. The developing resistance to drugs and their intolerance determine the need to conduct new clinical studies and to search for novel agents and treatment regimens to improve survival and quality of life in patients. The performed studies of the efficiency and safety of sequential use of antiangiogenic drugs and their combination have supported that it is expedient to apply these treatment policies to patients with metastatic RCC. The expected results from the ongoing large Phase III clinical trials will let one find out how to optimally use target agents, in what combination or in what sequence.

Key words: metastatic renal cell carcinoma, target therapy, tyrosine kinase inhibitors

Злокачественные новообразования почки в 85% случаев представлены почечно-клеточным раком (ПКР) [1]. В России рак почки занимает 2-е место в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мочеполовой системы после опухолей предстательной железы. По темпам прироста онкологической заболеваемости в нашей стране ПКР устойчиво занимает 1-е место (41,35%) в общей популяции и 2-е место (42,94%) после рака предстательной железы у мужчин. В 2008 г. в России зарегистрировали 17 563 больных ПКР, при этом показатель смертности от этого заболевания достиг 8 370 [2].

За последние годы благодаря достижениям молекулярной биологии были открыты основные пато-

генетические пути развития ПКР, опосредованные через фактор, индуцированный гипоксией HIF (HIF – Hypoxia-Inducible Factor), фактор роста эндотелия сосудов VEGF (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor), а также через мишень рапамицина млекопитающих mTOR (mTOR – mammalian target of rapamycin) [3– 6].

Прогресс в понимании молекулярной биологии привел к открытию новых лекарственных средств для терапии метастатического ПКР, относящихся к группе таргетных препаратов. В настоящее время они уже имеются в арсенале онкологов и урологов: бевацизумаб (авастин), сунитиниб (сутент), сорафениб (нексавар), темсиролимус (торисел), эверолимус (афинитор).

Несомненно, клинические исследования продолжают-ся и ожидается появление новых лекарственных агентов и схем лечения [7, 8].

В настоящее время при наличии широкого спектра препаратов для лечения метастатического ПКР с доказанной в исследованиях II и III фазы эффективностью и с управляемым профилем безопасности до конца неясно, как оптимально использовать эти препараты и тем самым увеличить выживаемость и качество жизни больных, что делать в случае развившейся резистентности или непереносимости [9].

При отсутствии данных, подтверждающих перекрестную резистентность между таргетными препаратами, были проведены исследования по изучению эффективности последовательного применения антиангиогенных агентов после появления резистентности к другим таргетным препаратам.

У последовательного использования лекарственных средств направленного действия существует несколько потенциальных преимуществ. Во-первых, такая стратегия позволит максимально увеличить суммарную длительность выживаемости без прогрессирования (ВБП). Во-вторых, ее использование гарантирует, что пациенты получают оптимальные дозировки препарата при хорошей переносимости. В-третьих, с учетом многочисленных патогенетических путей развития ПКР последовательное применение антиангиогенных препаратов позволит в дальнейшем получать эффект от таргетной терапии, несмотря на появление резистентности [10].

В настоящее время имеются данные нескольких проспективных клинических исследований по изучению последовательного использования таргетных препаратов у пациентов с метастатическим ПКР (табл. 1), результаты которых указывают на отсутствие перекрестной резистентности между таргетными препаратами, подтверждая клинический потенциал этой стратегии при ПКР [11–19].

На основании данных исследования III фазы, препарат сорафениб рекомендуют использовать в каче-

стве препарата 2-й линии после прогрессирования на фоне приема цитокинов [7, 8, 11]. В настоящее время доступны данные нескольких исследований, которые подтверждают эффективность сорафениба в качестве 2-й линии терапии метастатического ПКР после предшествующего применения других таргетных препаратов. В ходе 2 ретроспективных исследований с последовательным использованием сунитиниба и сорафениба подтверждено отсутствие перекрестной резистентности между препаратами, что позволяет использовать их последовательно [12, 20].

Так, в ретроспективном исследовании, включавшем 90 пациентов, М.Р. Sablin и соавт. изучали эффективность последовательного применения сорафениба после безуспешной терапии сунитинибом, и наоборот. Исследователи зарегистрировали частичный ответ (ЧО) у 7 (10,3%) и стабилизацию заболевания (СЗ) у 28 (41,2%) из 68 пациентов, у которых отмечено прогрессирование на фоне приема сорафениба и которые затем получали сунитиниб. Из 22 пациентов, первично получавших сунитиниб и затем перешедших на прием сорафениба, ЧО и СЗ были зарегистрированы у 3 (13,6%) и 11 (50%) больных соответственно [20].

В проспективное клиническое исследование II фазы по изучению эффективности и переносимости сорафениба в качестве препарата 2-й линии было включено 37 больных метастатическим ПКР, получавших в 1-й линии терапии сунитиниб или бевацизумаб. Медиана длительности терапии сунитинибом или бевацизумабом составила 8,5 мес, при этом время без лечения после прекращения терапии 1-й линии составило 4,4 нед (2,1–59,1 нед). У 15 (52 %) из 29 пациентов выявили «малый» ответ опухоли, медиана ВБП составила 3,8 мес [13].

Сунитиниб, рекомендованный в качестве терапии диссеминированного ПКР для групп благоприятного и промежуточного прогноза, также использовали после неэффективного лечения другими антиангиогенными препаратами. В клиническом исследовании II фазы сунитиниб применяли у больных с метастатическим

Таблица 1. Проспективные клинические исследования с использованием последовательного назначения таргетных препаратов [23]

Препарат	Фаза исследования	Назначение	Число пациентов	ЧОО, %	Медиана ВБП	Медиана ОВ
Сорафениб [13]	II	Сунитиниб или бевацизумаб	37	0	3,8 мес	—
Сунитиниб [14]	II	Бевацизумаб	61	23	30,4 нед	47,1 нед
Эверолимус/плацебо [15–17]	III	Сунитиниб и/или сорафениб	410	2	4,9 мес/1,9 мес	14,78 мес/14,39 мес ($p=0,177$)
Акситиниб [19]	II	Сунитиниб и сорафениб Цитокины и сорафениб Сорафениб	62	7,1 27,6 25	7,1 мес 9,1 мес 7,8 мес	11,5 мес 18,5 мес 9,2 мес

ПКР, резистентным к терапии бевацизумабом. ЧО зарегистрировали у 14 (23%) из 61 включенных больных, а СЗ — у 36 (59%). Медиана ВВП составила 30,4 нед, медиана общей выживаемости (ОВ) — 47,1 нед. Результаты анализа уровней VEGF позволили предположить, что сунитиниб может ингибировать сигнальные пути, обуславливающие резистентность к бевацизумабу [14].

Motzer и соавт. провели международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы (RECORD-1) по изучению эффективности применения эверолимуса после прогрессирования на фоне таргетной терапии препаратами сунитиниб и/или сорафениб. Было включено 410 пациентов с метастатическим ПКР. Согласно данным итогового статистического анализа медиана ВВП в группе больных, принимавших эверолимус, составила — 4,9 мес против 1,9 мес в группе плацебо. Медиана ВВП в группе больных, получавших эверолимус после предшествующей терапии сунитинибом, составила 3,88 мес, по сравнению с 1,84 мес у больных группы плацебо. В группе пациентов, принимавших эверолимус после развития резистентности к сорафенибу, медиана ВВП составила 5,88 мес, а в группе плацебо — 2,83 мес. ЧО зафиксировали у 5 (2%) больных и СЗ — у 185 (67%) пациентов из исследуемой группы, в группе плацебо — ни у одного и у 45 (32%) пациентов соответственно [15–17].

После получения убедительных данных о доказанной эффективности и безопасности эверолимуса в исследованиях II и III фазы препарат был рекомендован в качестве 2-й линии терапии метастатического ПКР при неэффективности антиангиогенной терапии [7, 8].

Последовательное назначение ингибитора VEGF акситиниба изучали в клиническом исследовании II фазы, в которое было включено 62 пациента с метастатическим сорафениб-резистентным ПКР. Ретроспективно был проведен анализ эффективности лечения по подгруппам в зависимости от предшествующей терапии:

- 1-я — получавшие сунитиниб и сорафениб ($n=14$);
- 2-я — получавшие цитокины и сорафениб ($n=29$);
- 3-я — получавшие только сорафениб ($n=16$).

В общей популяции частота объективного ответа (ЧОО) составила 22,6% при медиане продолжительности ответа 17,5 мес. Медиана ВПБ в общей популяции исследуемых больных достигла 7,4 мес; в 1, 2 и 3-й подгруппах — 7,1, 9,1 и 7,8 мес соответственно [18, 19].

Результаты большинства клинических исследований показали, что хороший ответ на последовательную таргетную терапию у больных групп благоприятного и промежуточного прогноза возможен при условии использования в качестве 1-й линии терапии бевацизумаба, представляющего собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело,

ингибирующее биологическую активность VEGF. Бевацизумаб входит в перечень основных международных (NCCN, EAU) и российских рекомендаций по лечению метастатического ПКР в качестве стандарта 1-й линии терапии [7, 8]. При определении оптимальной последовательности таргетных препаратов следует опираться на их механизм действия. Известно, что VEGF экспрессируется на протяжении всего жизненного цикла опухоли и по мере ее развития увеличивается выработка дополнительных факторов ангиогенеза. С учетом этого факта может быть объяснена эффективность последовательного применения таргетных препаратов, начиная с назначения анти-VEGF-агента бевацизумаба в качестве 1-й линии с последующим использованием мультикиназных ингибиторов. Именно такой подход предоставляет возможность получить максимальную клиническую выгоду от назначения таргетных препаратов [21].

Таким образом, полученные клинические данные подтверждают целесообразность последовательного применения таргетных препаратов у больных метастатическим ПКР, что связано с улучшением ответа на лечение без перекрестной резистентности.

Тем не менее продолжают исследования последовательной терапии при неэффективности или непереносимости других таргетных препаратов. Планируются исследование III фазы по изучению акситиниба в качестве препарата 1-й линии терапии метастатического ПКР в сравнении с сорафенибом; сравнительный анализ эффективности акситиниба и сорафениба в терапии 2-й линии; исследование по оценке эффективности терапии 2-й линии сорафенибом в сравнении с темсиролимузом у пациентов с прогрессированием на фоне терапии 1-й линии сунитинибом. Запланировано проведение исследования II фазы RECORD-3 с целью получения доказательств в поддержку четко определенной оптимальной последовательности лечения. В исследовании проводится сравнение групп больных, получавших эверолимус после сунитиниба в стандартных дозировках, и наоборот [22].

Помимо последовательного назначения таргетных препаратов в настоящее время активно изучается эффективность использования комбинации антиангиогенных препаратов с целью увеличения ЧОО, показателей выживаемости и качества жизни больных.

Существует несколько возможных вариантов комбинированной терапии (рис. 1). К 1-му варианту относят комбинирование препаратов, блокирующих HIF-VEGF-путь на нескольких уровнях (вертикальная блокада), например препараты, ингибирующие VEGF и его рецепторы. Другой вариант подразумевает параллельное блокирование нескольких нисходящих после HIF-сигнальных путей (препараты блокирующие VEGF, PDGF, EGF-факторы и их ре-

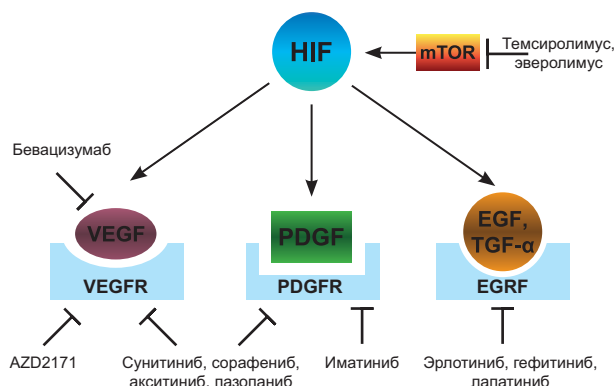


Рис. 1. Комбинированная терапия: вертикальная и горизонтальная блокада [23]

цепторы) и ингибирование других путей, таких как mTOR (горизонтальная блокада). К еще одному рациональному подходу относят комбинацию 2 препаратов, один из которых может модулировать действие на цель 2-го препарата, таким образом, увеличивая эффективность последнего [23, 24].

При длительном использовании таргетных препаратов у всех пациентов через несколько месяцев или несколько лет, в конечном счете, разовьется резистентность. Среди преследуемых целей комбинирования антиангиогенных препаратов — это увеличение частоты полных ответов (ПО), достижение большей эффективности у большего числа пациентов в течение более продолжительных периодов. Длительные ремиссии с медианой в 2–3 года были бы желаемым результатом. Кроме того, применение комбинации таргетных препаратов может способствовать уменьшению дозировок препаратов, а следовательно, и уменьшению стоимости лечения [23].

Однако существует ряд потенциальных проблем. Во-первых, при последовательном применении таргетных препаратов допустимо несколько периодов ремиссии, что суммарно составляет более продолжи-

тельный период времени, чем ремиссии, достигнутые при комбинации антиангиогенных препаратов. В настоящее время появляется все больше публикаций об эффективности 2-й и 3-й линий после прогрессирования на фоне 1-й линии таргетной терапии [11–21]. Во-вторых, комбинация препаратов способна увеличить токсичность лечения, что, возможно, связано с изменениями в метаболизме или распределении лекарственного средства. Комбинируя препараты, необходимо учитывать их побочные явления, включая кожную токсичность, артериальную гипертензию, протеинурию, супрессию костного мозга и мукозиты (табл. 2) [23]. Так, бевацизумаб благодаря своему благоприятному и прогнозируемому профилю безопасности является удобным препаратом для комбинированной терапии.

Первые исследования, посвященные изучению комбинации таргетных препаратов и горизонтальной блокаде нисходящих HIF-сигнальных путей, провели Hainsworth и соавт. Как показало исследование II фазы, применение бевацизумаба в сочетании с эрлотинибом оказалось более эффективным, чем монотерапия бевацизумабом. ЧО зарегистрировали у 14 (23%) из 59 пациентов, ПО — у 1 (2%) больного, СЗ — у 36 (61%) больных, «малый» ответ наблюдался еще у 13 больных. Прогрессирование заболевания зафиксировали лишь у 8 (14%) пациентов после 8 нед терапии [25]. Попытки добавить ингибитор тирозинкиназы PDGFR (иматиниб) привели к плохой переносимости лечения при отсутствии повышения эффективности комбинации [26].

Bukowski и соавт. получили схожие результаты в ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по оценке эффективности терапии бевацизумабом в сочетании с эрлотинибом в сравнении с монотерапией бевацизумабом [27]. ЧОО составила 14% в исследуемой группе, 13% — в группе плацебо;

Таблица 2. Таргетная терапия: побочные эффекты препаратов [23]

Препараты	Побочные эффекты				
	Сыпь или ладонно-подошвенный синдром	Артериальная гипертензия	Цитопения	Протеинурия	Гастроинтестинальная токсичность; мукозиты
Сунитиниб	Да	Да	Да	—	Да
Сорафениб	Да	Да	—	—	Да
Бевацизумаб	—	Да	—	Да	—
Темсиролимус	Да	—	Да	—	Да

медиана ВВП — 9,9 и 8,5 мес соответственно. Таким образом, добавление эрлотиниба не приводило к статистически значимому увеличению ВВП и ЧОО.

Теоретически, горизонтальная блокада по-прежнему привлекательный подход в лечении метастатического ПКР, особенно при комбинации ингибиторов различных патогенетических путей.

При светлоклеточном ПКР наблюдается высокая степень экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста EGFR, но их ингибирование не приводит к получению терапевтической пользы. Возможно, K-Ras мутации при светлоклеточном ПКР объясняют резистентность к ингибированию EGFR-пути, как при раке легкого, так и толстой кишки. Требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

Еще одним вариантом комбинированной терапии считают сочетание препаратов, блокирующих HIF-путь (ингибиторы mTOR — темсиролимус и эверолимус), и препаратов, ингибирующих VEGF (бевацизумаб) или VEGF-рецепторы (сунитиниб и сорафениб). Данные исследований представлены в табл. 3 [28–34].

При использовании в комбинациях некоторые препараты хорошо переносятся в полных дозировках (например, темсиролимус или эверолимус с бева-

цумабом) [29, 30], другие не так безопасны и могут потребовать снижения дозировок (например, сорафениб с бевацизумабом, темсиролимус с сорафенибом) [28, 34], или вовсе не безопасны при совместном применении (темсиролимус с сунитинибом, бевацизумаб с сунитинибом) [31–33].

Как оказалось, в исследованиях I фазы частота встречаемости побочных эффектов различалась при применении различных комбинаций таргетных препаратов у больных ПКР и другими солидными опухолями [31–33].

Вероятно, данный феномен может быть связан с ограниченными резервами функции почки или особенностями биологии ПКР [23]. Высокий уровень токсичности комбинации таргетных препаратов также наблюдали в ряде исследований, не продемонстрировавших перекрестного взаимодействия между препаратами или изменения их фармакокинетики [31–34].

Небольшой опыт первого использования комбинации сунитиниба с темсиролимусом показал дозозависимую токсичность даже при применении препаратов в низких дозировках [34].

В исследовании I фазы D.R. Feldman и соавт. изучали эффективность и переносимость комби-

Таблица 3. Комбинированная таргетная терапия: исследования I–II фазы

Исследование	Патология и группа	Назначение	Переносимость комбинации	Число пациентов	ЧОО, %
Whorf 2008 [29]	ПКР: 1-я группа — без предшествующей терапии; 2-я группа — терапия сунитинибом и/или сорафенибом	Бевацизумаб (10 мг/кг) и эверолимус (10 мг)	Хорошо переносима	59 (1-я группа — 30; 2-я — 29)	1-я группа — 23, 2-я — 11
Merchan 2007 [30]	ПКР	Бевацизумаб (10 мг/кг) и темсиролимус (25мг)	Хорошо переносима — малая популяция больных	12	58
Sosman 2008 [28]	ПКР	Бевацизумаб (10 мг/кг) и сорафениб (400 мг 2 раза в сутки)	Потребовалось снижение дозировки	48	46
Cooney 2008 [32]	Солидные опухоли	Бевацизумаб (10 мг/кг) и сунитиниб (50 мг 1 раз в день)	В дозе 10 мг каждые 2 нед/50 мг 1 раз в сутки, 4/6 нед	32	30 (ЧО — 3 случая с ПКР; 2 — с РМП; 1 — с меланомой; 1 — с РЩЖ)
Feldman 2008 [33]	ПКР	Бевацизумаб (10 мг/кг каждые 2 нед) и сунитиниб (50 мг 1 раз в сутки 4/6 нед)	Непереносима	25	52
Fischer 2008 [34]	ПКР	Темсиролимус (25мг) и сунитиниб (50 мг)	Непереносима уже при дозе 15 мг 1 раз в 1 нед/25 мг 1 раз в сутки, 4/6 нед	3	Нет данных

Примечание. РМП — рак мочевого пузыря, РЩЖ — рак щитовидной железы.

нации сунитиниба и бевацизумаба. Пациенты с метастатическим ПКР ($n=25$) получали сунитиниб в возрастающих дозах с фиксированной дозировкой бевацизумаба (10 мг/кг, внутривенно каждые 2 нед). В группе исследуемых больных зарегистрировали 1 ПО и 12 ЧО, что вместе составило ЧОО, равную 52%. Несмотря на высокую эффективность комбинации, постоянный прием препаратов (сунитиниб, 50 мг ежедневно) приводил к возникновению побочных эффектов III и IV степени (гематологическая и сердечно-сосудистая токсичность) [33].

Противоопухолевая активность комбинации сорафениба с бевацизумабом была продемонстрирована в 2 исследованиях. В исследовании I фазы, включавшем 48 больных метастатическим ПКР, медиана времени до прогрессирования составила 11,2 мес, а ЧО — 46% [28]. Однако применение данной комбинации таргетных препаратов требовало снижения дозировок обоих препаратов вследствие неблагоприятного профиля безопасности.

В 2008 г. Whorf и соавт. представили результаты исследования II фазы по изучению эффективности и безопасности применения комбинации бевацизумаба и эверолимуса у 59 пациентов с ПКР [29]. Пациентов разделили на 2 группы в зависимости от предшествующей терапии. В 1-ю группу включили 30 пациентов без предшествующей терапии, во 2-ю — 29 пациентов, получавших сунитиниб и/или сорафениб. После 8 нед терапии у 90% пациентов был зарегистрирован объективный ответ — ОО (21%) или «малый» ответ/СЗ (69%). В наблюдаемых группах ОО составил 23 и 11%, медиана ВБП — 9 и 6 мес соответственно. Комбинация препаратов была хорошо переносима [29].

По последним данным, в исследование II фазы по изучению эффективности и безопасности комбинации бевацизумаба и эверолимуса включили 80 больных, из которых 50 были без предшествующего лечения (1-я группа), а 30 пациентов получали сунитиниб и/или сорафениб (2-я группа). Медиана ВБП достигла 9,1 мес в 1-й группе и 7,1 мес во 2-й. ЧОО оказалась сопоставима в обеих группах — 30% и 23% соответственно. Комбинация данных препаратов у большинства больных ПКР была хорошо переносима и эффективна как в качестве 1-й, так и 2-й линии таргетной терапии после лечения сунитинибом и/или сорафенибом [35].

В настоящее время продолжается несколько международных исследований по сравнению эффективности комбинации бевацизумаба и интерферона (ИНФ) альфа с комбинацией бевацизумаба и эверолимуса, одним из которых является рандомизированное открытое исследование II фазы RECORD-2 (Renal Cell cancer treatment with Oral RAD001 given Daily) с участием пациентов с метастатическим ПКР, ранее не получавших лечения.

Merchan и соавт. опубликовали данные небольшого исследования по эффективности применения комбинации бевацизумаба и темсиролимуса в полных дозировках. Были получены следующие результаты: из 12 пациентов у 7 был зарегистрирован ЧО, у 3 — СЗ [30]. Многообещающие данные, полученные в исследовании I фазы, стали причиной проведения исследования II фазы, в которое включили 171 пациента с метастатическим ПКР с соматическим статусом по шкале ECOG ≥ 2 . Пациентов рандомизированно распределили в 3 группы в соотношении 2:1:1 — получение комбинации темсиролимуса и бевацизумаба (1-я группа), сунитиниба (2-я группа) и бевацизумаба с ИФН (3-я группа). Основной целью исследования являлось определение доли больных без прогрессирования заболевания после 48 нед лечения. При медиане наблюдения 43 нед она составила 43,2% в 1-й группе, 47,6% во 2-й и 65,9% в 3-й группе. ЧОО была равна 25, 24 и 34% соответственно. Таким образом, наилучшие показатели эффективности были продемонстрированы в группе терапии бевацизумабом в сочетании с ИФН. Профиль токсичности комбинации темсиролимуса и бевацизумаба оказался выше ожидаемого, что привело к высокой частоте отмены лечения и не подтвердило данные о синергетической или дополнительной эффективности этой комбинации [36].

Таким образом, полученные клинические данные подтвердили целесообразность использования некоторых комбинаций таргетных препаратов у больных метастатическим ПКР, что объясняется увеличением ЧОО. Вероятно, дополнительная эффективность применения комбинаций таргетных препаратов обусловлена воздействием на нескольких патогенетических уровнях.

Несомненно, при выборе препаратов необходимо опираться на механизм их действия и учитывать их побочные явления, поскольку последние могут снизить эффективность лечения или увеличить общую токсичность комбинации препаратов. Большинство проведенных исследований I–II фазы показали хорошие результаты при совместном применении моноклонального антитела — бевацизумаба и ингибиторов mTOR (темсиролимус или эверолимус). Бевацизумаб является не только стандартом 1-й линии терапии метастатического ПКР, но и удобным комбинаторным агентом благодаря приемлемому профилю безопасности.

Для окончательной выработки четких рекомендаций по применению комбинации и последовательного применения таргетных препаратов необходимы более крупные клинические исследования и исследования, направленные на изучение и понимание механизмов резистентности, а также поиск биологических характеристик опухоли и маркеров, которые помогут прогнозировать ответ на лечение.

Заключение

Появление таргетных препаратов способствовало значимому изменению тактики лечения и улучшению прогноза для больных метастатическим ПКР. Однако развивающаяся резистентность и непереносимость препаратов говорят о необходимости новых клинических исследований и поиска новых препаратов и схем лечения, направленных на улучшение показателей выживаемости и качества жизни больных. Проведенные исследования по изучению эффективности и безопасности последовательного применения антиангиогенных препаратов или их комбинации подтвердили целесообразность использования этих стратегий лечения у больных метастатическим ПКР. Ожидаемые результаты продолжающихся крупных клинических исследований III фазы, вероятно, позволят ответить на вопросы, как оптимально использовать таргетные препараты, в какой комбинации или последовательности.

Уже сейчас, при имеющемся арсенале таргетных препаратов, онкоурологам необходимо с должным пониманием относиться к вопросу правильного и оптимального назначения данных лекарственных агентов: какой препарат использовать в качестве 1-й линии терапии, а какие отложить для последующих линий.

С учетом биологии опухолевого процесса и того, что экспрессия VEGF играет ключевую роль в патогенезе ПКР в течение всего жизненного цикла, а дополнительные факторы роста синтезируются в процессе развития и прогрессирования опухоли, целесообразно при отсутствии противопоказаний начинать лечение больных метастатическим ПКР с назначения бевацизумаба в комбинации с ИФН, с последующим применением мультикиназных ингибиторов при прогрессировании заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cohen H., McGovern F. Renal Cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353:3477–90.
2. Чисов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году. М., 2010.
3. Трапезникова М.Ф., Глыбин П.А., Морозов А.П. и др. Ангиогенные факторы при почечно-клеточном раке. *Онкоурология* 2008;(4):82–7.
4. Ravaud A., Wallerand H., Culine S. et al. Update on the medical treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008;54, issue 2:315–25.
5. Hay N., Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev* 2004;18:1926–45.
6. Abraham R.T., Gibbons J.J. The mammalian target of rapamycin signaling pathway: twists and turns in the road to cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2007;13:3109–14.
7. Ljungberg B., Cowan N., Hanbury D.C. et al. Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology Web site. <http://www.uroweb.org> Доступно в сети Интернет с апреля 2010 г.
8. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer (V.2.2010). National Comprehensive Cancer Network Web site. <http://www.nccn.org>. Доступно в сети Интернет.
9. Bracarda S., De Simone V. Sequential therapies in metastatic renal cell carcinoma: option or strategy? *Eur Urol* 2008; 54:1219–22.
10. Bellmunt J. Future developments in renal cell carcinoma. *Ann Onc* 2009;20:i13–17.
11. 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.
12. Tamaskar I., Garcia J.A., Elson P. et al. Antitumor effects of sunitinib or sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma who received prior antiangiogenic therapy. *J Urol* 2008;179:81–6.
13. Shepard D.R., Rini B.I., Garcia J.A. et al. A multicenter prospective trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC) refractory to prior sunitinib or bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008;26 (20 suppl);abstr 5123.
14. Rini B.I., Michaelson M.D., Rosenberg J.E. et al. Antitumor activity and biomarker analysis of sunitinib in patients with bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:3743–8.
15. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449–56.
16. Escudier B., Ravaud A., Oudard S. et al. Phase-3 randomized trial of everolimus (RAD001) vs placebo in metastatic renal cell carcinoma [abstract 720]. *Ann Oncol* 2008;19:viii45.
17. Motzer R., Kay A., Figlin R. et al. Updated data from a phase III randomized trial of everolimus (RAD001) versus PBO in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). ASCO 2009 Genitourinary Cancers Symposium [abstract 278]. American Society of Clinical Oncology Web site. <http://www.asco.org>. Доступно в сети Интернет с июня 2009 г.
18. Dutcher J.P., Wild D., Hudes G.R. et al. Sequential axitinib (AG-013736) therapy of patients (pts) with metastatic clear cell renal cell cancer (RCC) refractory to sunitinib and sorafenib, cytokines and sorafenib, or sorafenib alone. *J Clin Oncol* 2008;26(20 Suppl);abstr 5127.
19. Rini B.I., Wilding G., Hudes G. et al. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4462–8.
20. Sablin M., Bouaita L., Balleyguier C. et al. Sequential use of sorafenib and sunitinib in renal cancer: Retrospective analysis in 90 patients. *J Clin Oncol* 2007 (20 Suppl);abstr 5038.
21. Escudier B., Goupil M.G., Massard C. et al. Sequential therapy in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009; 115(10 suppl):2321–6.
22. www.clinicaltrials.gov. Доступно в сети Интернет.
23. Sosman J., Puzanov I. Combination targeted therapy in advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115(10 Suppl):2368–75.
24. Sternberg C.N., Bellmunt J., Grunwald V. et al. Advances in the management of metastatic renal cell cancer. *Eur Urol Suppl* 2009;8:758–61.
25. Hainsworth J.D., Sosman J.A., Spigel D.R. et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of bevacizumab and erlotinib. *J Clin Oncol* 2005;23:7889–96.
26. Hainsworth J.D., Spigel D.R., Sosman J.A. et al. Treatment of advanced renal cell carcinoma with the combination bevacizumab/erlotinib/imetinib: a phase I/II trial. *Clin Genitourin Cancer* 2007;5:427–32.
27. Bukowski R.M., Kabbavar F.F., Figlin R.A. et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:4536–41.
28. Sosman J.A., Flaherty K.T., Atkins M.B. et al.

Updated results of phase I trial of sorafenib (S) and bevacizumab (B) in patients with metastatic renal cell cancer (mRCC) [abstract]. J Clin Oncol 2008;26(20 Suppl);abstr 5011.

29. Whorf R.C., Hainsworth J.D., Spigel D.R. et al. Phase II study of bevacizumab and everolimus (RAD001) in the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) [abstract]. J Clin Oncol 2008;26(20 Suppl);abstr 5010.

30. Merchan J.R., Liu G., Fitch T. et al. Phase I/II trial of CCI-779 and bevacizumab in stage IV renal cell carcinoma: phase I safety and activity results [abstract]. J Clin Oncol 2007;25(18S); abstr 5034.

31. Feldman D.R., Ginsberg M.S., Baum M. et al. Phase I trial of bevacizumab plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma [abstract]. J Clin Oncol 2008;26(20 suppl);abstr 5100.

32. Cooney M.M., Garcia J.A., Elson P. et al. Sunitinib and bevacizumab in advanced solid tumors: a phase I trial [abstract]. J Clin Oncol 2008;26(20 Suppl);abstr 3530.

33. Feldman D.R., Baum Michael S., Ginsberg Michelle S. et al. Phase I trial of bevacizumab plus escalated doses of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009;27(9):1432–9.

34. Fischer P., Patel P., Carducci M.A. et al.

Phase I study combining treatment with temsirolimus and sunitinib malate in patients with advanced renal cell carcinoma [abstr.]. J Clin Oncol 2008;26(20 suppl);abstr 16020.

35. Hainsworth J.D., Spigel D.R., Burris H.A. et al. Phase II trial of bevacizumab and everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2010;28(13):2131–6.

36. Escudier B.J., Negrier S., Gravis G. et al. Can the combination of temsirolimus and bevacizumab improve the treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC)? Results of the randomized TORAVA phase II trial. J Clin Oncol 2010;28(15 Suppl):4516.

Молекулярно-биологические факторы прогноза и эффективности лекарственного лечения при диссеминированном раке почки

Д.А. Носов¹, Е.С. Яковлева¹, Д.А. Атаева¹, Л.Н. Любченко², С.А. Тюляндин¹

¹Отделение клинической фармакологии и химиотерапии;

²Лаборатория клинической онкогенетики ГУРОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Дмитрий Александрович Носов nosov@mail.ru

Существенное улучшение результатов лечения пациентов с диссеминированными формами почечно-клеточного рака (ПКР) связано с активным использованием в клинической практике таргетных препаратов, оказывающих действие на молекулярно-генетические механизмы, которые лежат в основе развития данного заболевания. Одним из ранних и ключевых событий в канцерогенезе при светлоклеточном варианте ПКР считается инактивация VHL-гена и/или наличие нарушений, которые связаны с другими элементами сигнального пути, регулирующего процессы пролиферации и неоангиогенеза в опухолевой ткани (mTOR – mammalian target of rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих, HIF – hypoxia-induced factor – индуцируемый гипоксией фактор, VEGF/VEGFR – vascular endothelial growth factor – сосудисто-эндотелиальный фактор роста и его рецептор, PDGFR – platelet-derived growth factor receptor – рецептор тромбоцитарного фактора роста, CA IX – карбоангидраза IX). Однако в настоящее время нет единого мнения о прогностической значимости данных нарушений и их влиянии на эффективность лекарственного лечения. Результаты проведенных клинических исследований, в которых оценивали потенциальные молекулярно-биологические маркеры, выглядят противоречивыми. Это может объясняться как разнородными клиническими характеристиками больных, так и различными методологическими подходами в оценке тех или иных молекулярных нарушений. Также существуют другие альтернативные сигнальные пути и механизмы, ответственные за формирование первичной или вторичной лекарственной резистентности при использовании таргетных агентов. Таким образом, проблема поиска потенциальных биомаркеров остается по-прежнему актуальной. В данной статье приводится анализ результатов доступных на сегодняшний день клинических исследований, в которых изучалась роль различных биологических маркеров в прогнозировании эффективности современных лекарственных подходов в лечении у больных ПКР.

Ключевые слова: рак почки, таргетная терапия, мутация VHL-гена, экспрессия индуцируемого гипоксией фактора, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, биомаркеры