

Я.В. Шпарик, к.м.н., завідувач відділу хіміотерапії, Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр

# Рак нирки: останні досягнення медикаментозного лікування

**Рак нирки (РН) – відносно рідкісний тип злоякісних пухлин. В економічно розвинених країнах його частка в структурі онкологічної патології становить 2-2,5%. В Україні щороку діагностують приблизно 4000 випадків РН, а близько 2200 пацієнтів помирають від РН. Показник захворюваності становить 8,0 випадків на 100 тис. населення (10,1 серед чоловіків і 6,2 серед жінок). У США та країнах Західної Європи показники захворюваності вищі на 40-50%.**



Я.В. Шпарик

Показники захворюваності на РН в усьому світі упродовж останніх 50 років постійно зростають – приблизно на 2-4% щороку. За цей час показник захворюваності на РН в США підвищився на 126%, але смертності – знизився на 35%, що обумовлено головним чином своєчасною діагностикою РН з допомогою ультразвукових методів, що підвищило ефективність хірургічного лікування. У США показники 5-річного виживання зросли з 20,0% у 1974-1976 рр. до 63,9% у 1995-2000 рр. Однак в Україні упродовж останніх років цей показник є нижчим від 40%. Незважаючи на успіхи в діагностиці й лікуванні, упродовж першого року після встановлення діагнозу в США помирає кожен четвертий хворий, а в Україні – кожен третій [1, 2].

РН частіше уражає немолодих людей – медіана віку пацієнтів становить 65 років. Понад 90% серед первинних пухлин нирок є злоякісними, а 80-85% в останній групі – це нирковоклітинний рак (НКР). У 1884 р. німецький патолог Бірч-Гіршфельд (Birch-Hirschfeld; 1842-1899) запропонував для визначення РН неправильний, але дотепер популярний термін «гіпернефрома». Серед НКР виділяють 5 основних підтипів, розвиток яких зумовлений змінами в різних генах (табл. 1). Гістологічний підтип має важливе значення для прогнозу та вибору методу медикаментозного лікування [3].

Класифікація НКР проводиться за загальноприйнятими принципами: виділяють I-IV стадії, які відповідають показникам за системою TNM (табл. 2). Стадія є найважливішим фактором прогнозу хворих (табл. 3). Разом з тим з'ясовано, що пацієнтів із метастатичним НКР також можна поділити на кілька різних прогностичних підгруп. Наприкінці 1990-х рр.

американський онкоуролог Robert J. Motzer запропонував враховувати п'ять несприятливих факторів: низький індекс Карновського (<80%), високий рівень ЛДГ (понад 1,5 норми), анемію, високий рівень кальцію в плазмі, відсутність нефректомії. Згодом до них додали наявність 2 і більше уражених метастазами органів. За наявністю факторів ризику виділили три групи (табл. 4) [4].

У більшості хворих НКР розвивається спорадично без впливу видимих факторів ризику. Захворювання можуть зумовлювати куріння (24-30% усіх випадків), яке підвищує ризик удвічі, а також хронічний вплив несприятливих екологічних факторів (кадмій, азбест, нафтопродукти) і деяких медикаментів (фенацетин, ацетилсаліцилова кислота) [3].

Лише незначна частка випадків НКР (2-4%) спричинена спадковими факторами. Разом із тим у понад 80% пацієнтів зі світлоклітинним НКР виявляють мутації гена VHL, детальне вивчення яких призвело до значного покращення результатів медикаментозного лікування. У нормальних клітинах білок VHL – продукт гена VHL – є пухлинним супресором. У клітинах із мутацією VHL стає неможливою деградація білка HIF-альфа, а останній стимулює пухлинний ангіогенез, проліферацію пухлин шляхом активації рецептора епідермального фактора росту (EGFR), рецептора судинного ендотеліального фактора росту (VEGFR), рецептора тромбоцитарного фактора росту (PDGFR) та ін. (рис. 1). Стимуляція зазначених рецепторів запускає каскад реакцій за участю фосфоїнозитид-3-кінази/Akt (PI3K/Akt), Raf-ras-MAPK та mTOR (мішень для рапаміцину в ссавців). Все це призводить до клінічного прогресування НКР [5].

| Тип НКР           | Частка серед НКР, % | Асоційований зі змінами гена |
|-------------------|---------------------|------------------------------|
| Світлоклітинний   | 75                  | VHL                          |
| Папілярний, тип 1 | 5                   | Met                          |
| Папілярний, тип 2 | 10                  | FH                           |
| Темноклітинний    | 5                   | BHD                          |
| Онкоцитома        | 5                   | BHD                          |

• Примітка: VHL (von Hippel-Landau) – ген та/чи синдром фон Гіппеля-Ліндау.

|    |   |
|----|---|
| T1 | Пухлина ≤7 см, обмежена ниркою                          |
| T2 | Пухлина >7 см, обмежена ниркою                          |
| T3 | Пухлина переходить на великі вени                       |
| T4 | Поширення за межі фасції Герота                         |
| N0 | Немає ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів     |
| N1 | Метастаз раку в одному регіонарному лімфатичному вузлі  |
| N2 | Метастази раку в кількох регіонарних лімфатичних вузлах |
| M0 | Віддалені метастази не визначаються                     |
| M1 | Наявні віддалені метастази                              |

| Стадія | T          | N          | M  | 5-річне виживання, % |
|--------|------------|------------|----|----------------------|
| I      | T1         | N0         | M0 | 85-95                |
| II     | T2         | N0         | M0 | 70-85                |
| III    | T1, T2     | N1         | M0 | 45-60                |
|        | T3         | N0, N1     | M0 |                      |
| IV     | T4         | N0, N1     | M0 | 10-20                |
|        | Будь-яке T | N2         | M0 |                      |
|        | Будь-яке T | Будь-яке N | M1 |                      |

| Ризик       | Кількість факторів | Частка хворих, % | Медіана виживання, міс | 1-річне виживання, % | 3-річне виживання, % |
|-------------|--------------------|------------------|------------------------|----------------------|----------------------|
| Сприятливий | 0                  | 25               | 20 (17-28)             | 71                   | 31                   |
| Проміжний   | 1-2                | 53               | 10 (9-11)              | 42                   | 7                    |
| Високий     | ≥3                 | 22               | 4 (3-5)                | 12                   | 0                    |

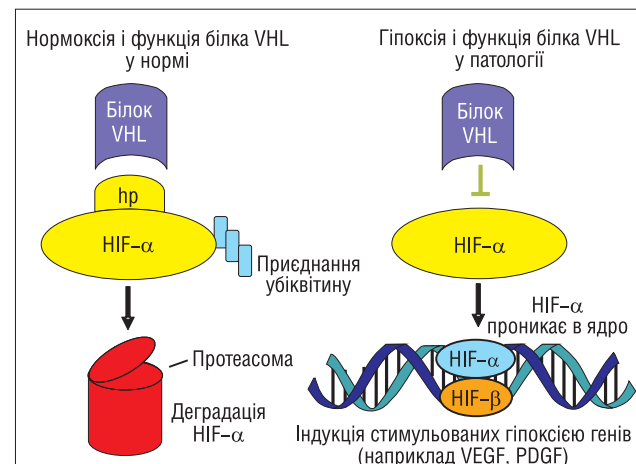


Рис. 1. Білок VHL: функція в нормі та за патології

Клінічна симптоматика РН різноманітна, хоча у значній частині пацієнтів перебіг процесу безсимптомний. У 40% хворих першим симптомом є гематурія. Класична триада – біль у попереку, гематурія і наявність пухлини, що визначається пальпаторно, – виявляється лише у кожного десятого хворого. У багатьох пацієнтів спостерігаються паранеопластичні симптоми: анемія (у 30-80%), порушення лабораторних печінкових показників за відсутності метастатичного ураження (21%), гіперкальціємія (15%), лихоманка (20%) тощо.

Майже у 45% первинних хворих діагностують лише локальний процес, у 25% він поширюється на навколишні структури та лімфатичні вузли, а в 30% супроводжується віддаленими метастазами.

Завдяки розвитку впродовж останніх десятиліть радіологічних методів обстеження (УЗД, КТ, МРТ) діагностика РН і визначення показань до оперативного втручання полегшилися. Радикальна нефректомія (а в частині пацієнтів – часткова нефректомія) залишається єдиним методом, за допомогою якого можна досягнути повного вилікування хворого. Додаткове післяопераційне лікування – і медикаментозне (зокрема популярна в Україні інтерферонотерапія), і променево – не впливають на загальне і безрецидивне виживання, тому не рекомендуються до застосування поза клінічними дослідженнями.

Приблизно в 30% первинних хворих НКР і 30% пацієнтів, яким проведено оперативне втручання, спостерігаються віддалені метастази, які найчастіше локалізуються в легенях (50-60%), кістках (30-40%), печінці (30-40%), мозку (5%). Локальні рецидиви після нефректомії розвиваються рідко (2-3%). У хворих із віддаленими метастазами радикальне лікування сьогодні неможливе [3].

НКР резистентний до опромінення та хіміотерапії. За даними 83 клінічних досліджень (понад 4000 хворих) загальна

ефективність хіміотерапії становила лише 6%. Променева терапія застосовується у двох випадках – для зменшення інтенсивності болю за наявності кісткових або абдомінальних метастазів, а також у разі метастазів у мозку [1].

Ще кілька років тому єдиним методом лікування пацієнтів із пізніми стадіями НКР була імунотерапія, яку почали застосовувати у 1980-х рр. Спочатку з цією метою використовували інтерферон-альфа, який активує В- і Т-клітини, макрофаги й дендритні клітини, підвищує експресію Fc-рецепторів. Безпосередня протипухлинна активність інтерферонів становить 12-15%. Повна регресія пухлин спостерігалась лише у 1-2% випадків. Проте вже в дослідженнях 1980-х рр. було чітко доведено, що показники загального виживання хворих, які лікувалися інтерфероном, достовірно кращі порівняно з пацієнтами, яким проводили гормонотерапію (медроксипрогестерону ацетат) чи хіміотерапію [6]. Р. Мотцер, проаналізувавши матеріали Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, з'ясував, що віддалені результати лікування інтерфероном залежать від групи ризику пацієнта (рис. 2) [4].

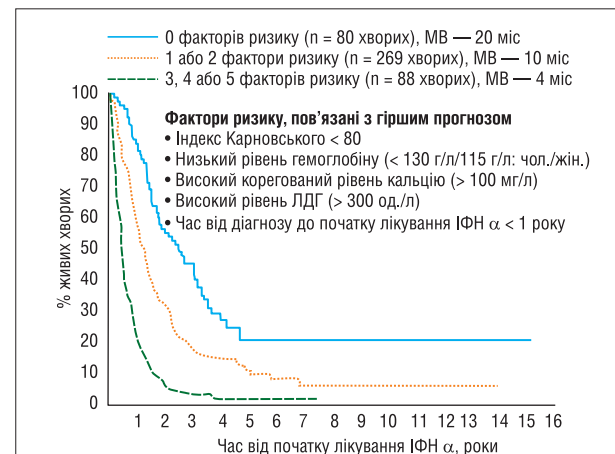


Рис. 2. Виживання хворих після інтерферонотерапії залежно від факторів ризику метастатичного НКР

Від середини 1980-х рр. популярним засобом лікування НКР став інтерлейкін-2, який є Т-клітинним фактором росту. Запропоновано кілька режимів його введення: високодозовий, низькодозовий, комбінація з інтерфероном-альфа. Так само як і у випадку з інтерфероном, безпосередня ефективність імунотерапії інтерлейкіном-2 була відносно невисокою (15-20%), але після досягнення ефекту цей препарат (особливо у високодозовому режимі) може підтримувати його тривалий час (описано чимало випадків багаторічних регресій під впливом інтерлейкіну-2 – приблизно 60% пацієнтів з повною регресією залишалися здоровими протягом понад 10 років) [6].

Незважаючи на відносні успіхи імунотерапії, НКР до початку цього тисячоліття вважався резистентним до медикаментозної терапії. Така оцінка почала змінюватися після запровадження в клінічну практику таргетних препаратів. До таргетних відносять медикаменти, дія яких спрямована на шляхи, процеси й фізіологічні особливості, що вибірково ушкоджені в злоякісних клітинах: поверхневі рецептори, ангіогенез, гени тощо.

З'ясовано, що розвиток НКР, що є високоваскуляризованою пухлиною, асоційований із підвищеною експресією VEGFR та EGFR, а також суттєвою роллю сигнальних шляхів, пов'язаних з mTOR. У свою чергу інгібітори тирозинкінази (сунітиніб, сорафеніб) блокують внутрішньоклітинний домен рецептора VEGF, а циркулюючий в сироватці VEGF може інактивуватися специфічними антитілами (бевацизумаб).

Перші повідомлення про результати дослідження ефективності таргетних препаратів у лікуванні НКР почали з'являтися лише після 2004 р. З того часу в клінічну практику було запроваджено кілька препаратів, що змінили уявлення про ефективність медикаментозної терапії НКР [5].

## Сунітиніб (Sutent, Pfizer)

Сунітиніб – це таблетований багатомішеневий інгібітор VEGFR та PDGFR. Типовий режим застосування – по 50 мг щоденно (4 тиж лікування і 2 тиж перерви). Група Р. Мотцера у 2006 р. повідомила результати двох досліджень II фази. У першому, що включало 63 пацієнти, у яких НКР прогресував під час імунотерапії, з'ясовано, що часткові регресії розвинулися у 25 (40%) хворих, а ще в 17 (27%) стабілізація хвороби тривала принаймні 3 міс. Медіана часу до прогресування становила 8,7 міс, а медіана виживання – 16,4 міс. У другому дослідженні II фази ці результати було підтверджено, що стало обґрунтуванням



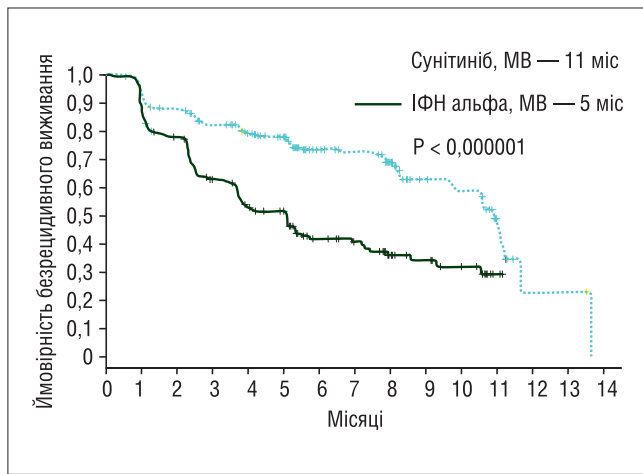


Рис. 3. Виживання без прогресування на фоні застосування сунітинібу та інтерферону-альфа

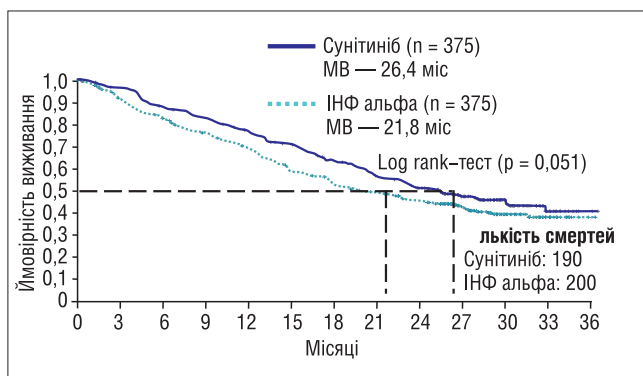


Рис. 4. Остаточні дані щодо загального виживання пацієнтів із НКР у разі застосування сунітинібу та інтерферону-альфа

до застосування сунітинібу в пацієнтів, які раніше не отримували імунотерапії. На початку 2006 р. Управління з контролю якості харчових продуктів і ліків США (FDA) дозволило застосування сунітинібу в терапії НКР [7].

Результати великого рандомізованого дослідження ІІІ фази, у якому порівнювали ефективність імунотерапії інтерфероном-альфа і лікування сунітинібом, були опубліковані на початку 2007 р. в авторитетному медичному часописі *The New England Journal of Medicine*. У дослідженні взяли участь дві групи хворих по 375 осіб у кожній. Безпосередня ефективність лікування, за незалежною оцінкою, становила 39% в групі, яка отримувала сунітиніб, проти 8% у групі проведення імунотерапії. Показники часу до прогресування пухлини становили 11 і 5 міс відповідно (рис. 3); показники загального виживання на той час не аналізувалися [8]. Ці дані були згодом повідомлені на конференції Американського товариства клінічної онкології (*American Society of Clinical Oncology – ASCO*) у 2008 р. Зокрема, було виявлено тенденцію до тривалішого періоду виживання в групі, яка отримувала сунітиніб, – 26,4 проти 21,8 міс (рис. 4;  $p=0,051$ ). Помірну різницю цих показників пояснювали тим, що у разі прогресування процесу хворі продовжували лікування іншою групою препаратів (табл. 5) [9].

| Лікування                                     | Таблиця 5. Подальше лікування хворих на НКР після прогресування на І лінії лікування |                         |
|---|--|-------------------------|
|   | Сунітиніб, n (%)   | Інтерферон-альфа, n (%) |
| Будь-яке лікування після участі в дослідженні | n=323  | n=359                   |
| <b>Сунітиніб</b>                              | <b>182 (56)</b>  | <b>213 (59)</b>         |
| Інші інгібітори VEGF                          | 36 (11)  | 117 (33)                |
| Імунотерапія                                  | 106 (33)   | 115 (32)                |
| Інгібітори mTOR                               | 63 (20)  | 47 (13)                 |
| Хіміотерапія                                  | 28 (9)   | 16 (4)                  |
|   | 21 (6)   | 20 (6)                  |

Дуже важливі для клініцистів результати були отримані після аналізу виживання лише у тих хворих, які не отримували ІІ лінії лікування. Це дало можливість довести значну різницю показників тривалого виживання в разі застосування сунітинібу порівняно з імунотерапією – 28,1 проти 14,1 міс ( $p=0,0033$ ; рис. 5). Лікування із застосуванням сунітинібу підвищувало показники виживання без прогресування в усіх прогностичних

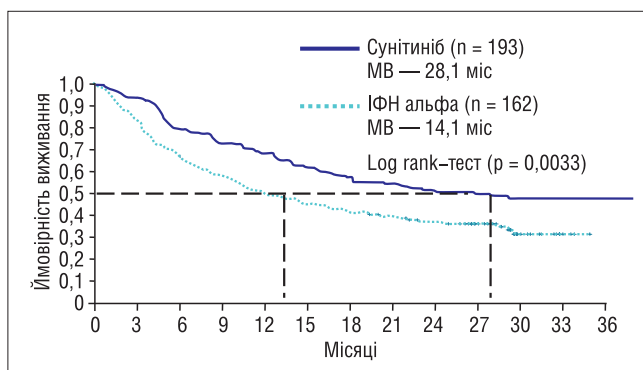


Рис. 5. Загальне виживання хворих, які не отримували ІІ лінії лікування

групах: його медіана становила 14,8 міс за відсутності факторів ризику, 10,8 міс – за наявності одного фактора і 8,0 міс – в інших пацієнтів. Ще одним важливим для клініцистів спостереженням було те, що ефект лікування дозами 50 мг і 37,5 мг був аналогічним [9].

Результати аналізу показників виживання залежно від групи ризику за Мотцером були повідомлені на конференції Європейського товариства медичної онкології (*ESMO*), що відбулася в м. Стокгольмі (табл. 6). Також підкреслювалось, що якість життя хворих під час лікування сунітинібом суттєво вища порівняно з такою пацієнтів під час проведення інтерферонотерапії.

| Таблиця 6. Медіана загального виживання у хворих, які отримували сунітиніб чи інтерферон-альфа |                         |                                |                      |
|--|-------------------------|--------------------------------|----------------------|
| Ризик  | Частота серед хворих, % | Сунітиніб                      | Інтерферон-альфа     |
| Сприятливий  | 37                      | Медіана виживання не досягнута |                      |
| Проміжний  | 56                      | 20,7 міс (18,2-25,6)           | 15,4 міс (13,6-18,2) |
| Високий  | 7                       | 5,3 міс (4,2-10,0)             | 4,0 міс (2,7-7,2)    |

Таким чином, сунітиніб став першим препаратом, який покращив не лише показники часу виживання до прогресування НКР, а й тривалість життя хворих взагалі – його медіана у разі метастатичного НКР становила понад 2 роки.

Загалом частота побічних ефектів у разі застосування сунітинібу помірні, однак артеріальна гіпертензія ІІІ-ІV ст., долонно-підшовний синдром та діарея спостерігаються достовірно частіше, ніж у разі проведення імунотерапії – у 8, 5 і 5% пацієнтів відповідно. Саме два перших ускладнення найчастіше стають підставою для припинення лікування [7].

• На конференції *ASCO* (2008) Patel і співавт. повідомили, що ефект сунітинібу залежить від концентрації HIF (*hypoxia-inducible factor* – фактор, що індукується гіпоксією) перед лікуванням. Так, ефективність у хворих без експресії HIF-2-альфа становила 15%, у разі низької його експресії – 27%, за умов високої експресії – 92%. Період безрецидивного виживання був тривалішим у хворих, у яких HIF-2-альфа визначався, порівняно з тими, у кого рівень фактора був нижчим за чутливість методів визначення [10].

### Сорафеніб (Nexavar, Bayer)

Так само як сунітиніб, сорафеніб є таблетованим багатомішневим інгібітором VEGFR та PDGFR; крім того, він пригнічує білок *RAF-1*. Застосовується у дозі по 400 мг двічі на добу (без інтервалів у лікуванні). Оцінка ефективності сорафенібу проводилася в дослідженні ІІ фази, яке мало оригінальний дизайн – рандомізоване дослідження припинення терапії (RDT; нині це загальноприйнятний спосіб оцінки ефективності таргетних препаратів у терапії НКР). Дизайн RDT включає збагачувальний період, під час якого всі пацієнти приймають досліджуваний препарат протягом початкового підготовчого періоду. Теоретично цей процес збагачення знижує гетерогенність рандомізованої популяції, забезпечуючи підвищення статистичної достовірності з використанням меншої кількості пацієнтів. Пацієнти, у яких відзначалася «стабілізація захворювання», після 12 тижнів лікування були рандомізовані на групу досліджуваного препарату або групу плацебо. Результати дослідження, представлені на конференції *ASCO* у 2005 р., продемонстрували, що показник медіани часу до прогресування в групі, яка отримувала сорафеніб, був достовірно вищим порівняно з групою плацебо – 24 і 6 тиж відповідно ( $p=0,0087$ ). Це стало підставою для реєстрації у FDA наприкінці 2005 р. сорафенібу як засобу для лікування НКР.

На початку 2007 р. у *The New England Journal of Medicine* були опубліковані результати великого рандомізованого дослідження TARGET (*Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial*), у якому взяли участь, зокрема, і українські онкологи та онкоурологи. Вивчалася ефективність препарату в ІІ лінії терапії у пацієнтів із світлоклітинним НКР ( $n=903$ ) з низьким або проміжним ризиком за критеріями Мотцера. Вже під час першого аналізу з'ясувалося, що сорафеніб є ефективним засобом у раніше лікованих хворих НКР – медіана часу без прогресування становила 5,5 проти 2,8 міс у групі плацебо ( $p<0,000001$ ). У зв'язку з цим було визнано неетичним продовження спостереження за групою плацебо, і всі хворі почали

| Таблиця 7. Антитирозинкіназна активність різних засобів |                      |                      |                      |                   |                       |                      |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------|-----------------------|----------------------|
| Інгібітор   | Sunitinib (IC50, mM) | Motesanib (IC50, mM) | Sorafenib (IC50, mM) | PTK/ZK (IC50, mM) | Vandetanib (IC50, mM) | Pazopanib (IC50, mM) |
| VEGFR-1   | 2                    | 2                    | -                    | 77                | 1600                  | 10                   |
| VEGFR-2   | 4                    | 3                    | 90                   | 37                | 40                    | 30                   |
| VEGFR-3   | 17                   | 6                    | 20                   | 620               | 110                   | 47                   |
| PDGFR   | -                    | 84                   | -                    | -                 | -                     | -                    |
| PDGFR-β   | 39                   | -                    | 57                   | 580               | 1100                  | 84                   |
| Raf   | -                    | 91                   | 6                    | 3600              | -                     | -                    |
| c-Kit   | 1                    | 8                    | 68                   | 730               | >20 000               | 74                   |
| FLT3  | 8                    | -                    | 58                   | -                 | -                     | -                    |
| EGFR  | >10 000              | >3000                | >10 000              | >10 000           | 500                   | -                    |
| RET   | 224                  | 59                   | 47                   | -                 | 130                   | -                    |

отримувати сорафеніб. Медіана виживання становила 19,3 проти 15,9 міс відповідно ( $p=0,02$ ). Нині сорафеніб входить до більшості рекомендацій як засіб для ІІ лінії лікування НКР, що характеризується прогресуванням процесу після імунотерапії [11].

Пряме порівняння двох найпопулярніших при НКР інгібіторів тирозинкінази проводилося лише ретроспективно у невеликому дослідженні (53 пацієнти), присвяченому вивченню невітлоклітинного НКР. На тлі застосування сунітинібу було досягнуто кращих показників виживання без прогресування (11,9 проти 5,1 міс;  $p<0,001$ ). У деяких дослідженнях з'ясовано, що у разі прогресування можна переходити з одного препарату на інший і цим досягати помірного ефекту [7].

Проведено дослідження ще кількох інгібіторів тирозинкінази, які відрізняються впливом на різні мішені (табл. 7). Виявлено, що всі препарати впливають на кілька мішеней, що підвищує їх активність, але може позначатися і на їх токсичності [5].

### Бевацизумаб (Avastin, Roche)

Бевацизумаб – рекомбінантне гіперхимерне (гуманізоване, наближене до людського) моноклональне антитіло, що селективно зв'язується з VEGFR. Застосовується парентерально (типові дози 5-10 мг/кг 1 раз на 14 днів). Широковідомі клінічні дослідження цього препарату, які дали можливість включити його до стандартних протоколів І і ІІ ліній лікування раку товстої кишки, легень, грудної залози. У дослідженнях ІІ фази було з'ясовано, що бевацизумаб (зокрема, у дозі 10 мг/кг) сповільнює прогресування НКР і є відносно безпечним засобом.

На конференції *ASCO* 2007-2008 рр. повідомлялися результати великого (649 хворих) рандомізованого дослідження ІІІ фази *AVOREN*, у якому порівнювали ефективність інтерферонотерапії та комбінованої терапії (інтерферон-альфа2а + бевацизумаб у дозі 10 мг/кг). З'ясовано, що комбінована терапія суттєво продовжувала медіану виживання без прогресування – від 5,4 до 10,2 міс. Крім того, значно (31,4 проти 12,8%) збільшувалася частота відповіді пухлини на лікування. Значної токсичності лікування не спостерігали, а зниження дози інтерферону в комбінованій терапії не впливало на ефект лікування. Подібне дослідження, але із застосуванням інтерферону-альфа 2b, виконують американські онкологи (*CALGB 90206*). У грудні 2007 р. бевацизумаб в комбінації з інтерфероном схвалений в Європі як перша лінія терапії НКР. За даними В. Escudier (2007), побічні ефекти під час лікування бевацизумабом менше виражені, а вартість їх лікування нижча, ніж у разі застосування інгібіторів тирозинкінази [12].

### Темсиролімус (Torisel, Wyeth Pharmaceuticals)

Темсиролімус – це парентеральний засіб, механізмом дії якого є блокада білка mTOR, що бере участь у багатьох клітинних процесах, у тому числі й у ангіогенезі. У 2004 р. в дослідженні ІІ фази було доведено ефективність терапії НКР із застосуванням темсиролімусу (причому в пацієнтів із несприятливим прогнозом за критеріями Мотцера вона була суттєво вищою від тієї, що мала місце в історичному контролі) і визначено його оптимальну дозу – 25 мг внутрішньовенно щотижня.

На початку 2007 р. у *The New England Journal of Medicine* було опубліковано результати великого рандомізованого дослідження ІІІ фази, в якому брали участь і українські онкологи. Проліковано понад 600 пацієнтів – всі з несприятливим прогнозом за критеріями Мотцера (теоретично припускається, що для цієї групи особливо важливим механізмом прогресування є mTOR). Проаналізовано результати лікування трьох паралельних груп – групи монотерапії інтерфероном-альфа (тричі на тиждень з ескалацією дози до 18 млн одиниць), темсиролімусом (по 25 мг щотижнево) і комбінованої терапії двома препаратами (6 млн одиниць інтерферону-альфа тричі на тиждень і 15 мг темсиролімусу щотижня). Медіана тривалості життя хворих становила 7,3; 10,9 і 8,4 міс відповідно. Ефективність комбінованого режиму не відрізнялася від такої у разі проведення монотерапії інтерфероном (вважають, що через знижену дозу темсиролімусу в комбінації), а темсиролімус став (разом із сунітинібом) одним із перших препаратів, ефективність якого в І лінії лікування НКР перевищила таку інтерферонотерапії. Це стало підставою для реєстрації препарату в 2007 р. у США та країнах Західної Європи [13].

### Еверолімус (RAD-001, Novartis)

Таблетований препарат, що спочатку був запропонований як засіб для профілактики відторгнення трансплантата в нефрології (під торговою назвою *Certican*). Згодом було виявлено його ефективність в експериментальній профілактиці рестенозу (засіб медикаментозного покриття коронарних стентів).

Донедавна невирішеною проблемою було лікування хворих, у яких спостерігалось прогресування процесу під час лікування таргетними препаратами, що впливають на VEGFR (сунітиніб, сорафеніб, бевацизумаб). На конференції *ASCO* у 2008 р. було повідомлено результати подвійного сліпого рандомізованого дослідження, в якому вивчали ефективність еверолімусу (10 мг щодня). Медіана часу до прогресування хвороби була достовірно вищою в групі застосування еверолімусу – 4,0 проти 1,9 міс. У зв'язку із вираженою ефективністю препарату дослідження було завершено достроково, при цьому абсолютна більшість хворих, які приймали плацебо, була переведена на лікування

Продовження на стор. 16.



**Я.В. Шпарик**, к.м.н., завідувач відділу хіміотерапевтичних методів лікування,  
Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр

## Рак нирки: останні досягнення медикаментозного лікування

Продовження. Початок на стор. 14.

еверолімузом. Внаслідок цього не вдалося зареєструвати різницю показників загального виживання. Наразі еверолімуз офіційно не зареєстрований як засіб для лікування НКР [14].

На кінець 2008 р. під час вибору методу медикаментозного лікування метастатичного НКР рекомендують враховувати гістологічний підтип пухлини, групу ризику за Мотцером, попереднє лікування (табл. 8).

### Деякі невирішені питання медикаментозної терапії НКР Циторедуктивна нефректомія

Дуже важливою з практичної точки зору є проблема доцільності нефректомії у разі метастатичного НКР. Загальновідомо, що роль так званих циторедуктивних оперативних втручань в онкології обмежена (крім раку яєчників, за наявності якого це стандартний підхід до лікування). Тому результати масштабних рандомізованих клінічних досліджень двох авторитетних груп американських та європейських онкологів SWOG 8949 та EORTC 30947, опубліковані у 2001 р., стали підставою для зміни стандартів лікування пізніх стадій НКР. Було з'ясовано, що циторедуктивна нефректомія, після якої проводилася інтерферонотерапія, значно покращує загальне виживання порівняно з групою хворих, які отримували лише консервативне лікування: медіана виживання становила 13,6 міс у першій групі і 7,8 міс у другій. Отже, циторедуктивна нефректомія (а за можливості видалення й інших солітарних метастазів) повинна проводитися хворим із відносно низьким ступенем ризику за критеріями Мотцера, якщо після операції планується проведення принаймні інтерферонотерапії [1, 3, 4].

### Комбінована терапія

У деяких дослідженнях вивчалися комбінації таргетних препаратів з імунотерапією. Результати не завжди відповідали очікуванням: якщо комбінація бевацизумабу з інтерфероном була ефективнішою, ніж імунотерапія, то комбінація темсіролімусу з інтерфероном була не такою ефективною, як монотерапія таргетним препаратом.

Ця проблема продовжує активно досліджуватися. Комбінації таргетних препаратів умовно розподіляють на дві групи: так звані вертикальні – препарат, що діє поза клітиною (наприклад, бевацизумаб) + засоби з внутрішньоклітинним ефектом –

сунітиніб, сорафеніб чи темсіролімуз та горизонтальні комбінації (обидва препарати діють на одному рівні – сунітиніб чи сорафеніб + темсіролімуз). Зокрема, очікується повідомлення результатів щодо ефективності, наприклад, таких комбінацій:

- сунітиніб + бевацизумаб;
- сорафеніб + бевацизумаб;
- темсіролімуз + бевацизумаб;
- темсіролімуз + сорафеніб;
- темсіролімуз + сорафеніб + бевацизумаб.

### Ад'ювантна терапія

Успіхи паліативної медикаментозної терапії для багатьох типів пухлин (раку грудної залози, товстої кишки, яєчників, яєчка) невдовзі трансформувалися в ефективне застосування медикаментів після радикальних оперативних втручань – ад'ювантна медикаментозна терапія є нині стандартом лікування кількох поширених злоякісних процесів. Проте на сьогодні жоден із методів медикаментозного лікування не продемонстрував

Таблиця 8. Алгоритм медикаментозного лікування метастатичного НКР

|                             | Особливості хворих                            | Лікування   | Рівень доказовості |
|-----------------------------|---|---|--------------------|
| І лінія<br>Світлоклітинний  | Сприятлива група ризику                       | Сунітиніб /<br>Інтерлейкін-2 /<br>Бевацизумаб +<br>інтерферон | 1                  |
|                             | Несприятлива група ризику                     | Темсіролімуз  | 1                  |
| II лінія<br>Світлоклітинний | Попередньо<br>інтерлейкін-2 або<br>інтерферон | Сорафеніб   | 1                  |
|                             |   | Сунітиніб   | 2                  |
|                             | Попередньо<br>сунітиніб або<br>сорафеніб      | Перехід на<br>інший препарат                                  | 3                  |
| Несвітлоклітинний           |   | Попередньо<br>бевацизумаб або<br>темсіролімуз                 | 2                  |
|                             |   | Темсіролімуз  | 1                  |
|                             |   | Сунітиніб або<br>сорафеніб                                    | 3                  |

впливу на безрецидивне або загальне виживання після радикального оперативного втручання з приводу НКР (у тому числі високі дози інтерлейкіну-2, інтерферони, різні вакцини, гормональні засоби). У зв'язку з цим групою порівняння у клінічних дослідженнях залишається група плацебо. Наразі триває кілька досліджень, присвячених ад'ювантній терапії НКР:

- ASSURE (сунітиніб порівняно із сорафенібом і плацебо);
- SORCE (сорафеніб упродовж 1 року порівняно із сорафенібом упродовж 3 років і плацебо);
- ARISER (сG250 порівняно з плацебо).

Таким чином, світлоклітинний РН поступово переходить у групу пухлин, за яких навіть на пізніх стадіях можна досягнути суттєвого продовження тривалості життя і підтримання його якості. Це стало можливим завдяки все ширшому застосуванню в клінічній практиці таргетних препаратів.

### Література

- Garcia J.A., Rini B.I. Recent progress in the management of advanced renal cell carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 112-125.
- Рак в Україні. 2006 – 2007. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. Видання № 9. Київ – 2008.
- Richie J.P., Jonasch E., Kantoff P.W. Chapter 94. Renal Cell Carcinoma. In: *Holland-Frei Cancer Medicine*. 7th Ed. BC Decker Inc., 2006. P.1530-1538.
- 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; 20: 289-296.
- Motzer R.J., Bukowski R.M. Targeted Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5601-5608.
- Wagstaff J. Renal Cell Cancer: is Immunotherapy Dead? *Ann Oncol* 2007; 18 (Suppl 9): ix94-ix97.
- Chow L.Q.M., Eckhardt S.G. Sunitinib: From Rational Design to Clinical Efficacy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 884-896.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib Versus Interferon  $\alpha$  in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115-124.
- Figlin R.A., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall Survival with Sunitinib Versus Interferon (IFN)- $\alpha$  as First-Line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). Presented at: 2008 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago, IL, May 30-June 3, 2008. Abstract 5024.
- Patel P.H., Chhachhadava R.S., Ishill N.M. et al. Hypoxia-Inducible Factor (HIF)  $1\alpha$  and  $2\alpha$  Levels in Cell Lines and Human Tumor Predicts Response to Sunitinib in Renal Cell Carcinoma (RCC). Presented at: 2008 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago, IL, May 30-June 3, 2008. Abstract 5008.
- Escudier B., Eisen T., Stadler W. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125-134.
- Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. Bevacizumab plus Interferon  $\alpha$  for Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Randomised, Double-Blind Phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103-2111.
- Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, Interferon  $\alpha$ , or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-2281.
- 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: 449-456.

Онкологія, 2008, т. 10, № 4.

3



### Ефективність препарату RAD001 в ліччнні рака желудка

На симпозиумі Американського об'єднання клінічної онкології ASCO-2009, що відбувся в январі (г. Сан-Франциско, США), посвяченому проблемі рака желудка, були опубліковані результати дослідження, котре показало, що монотерапія з застосуванням експериментального препарату RAD001, інгібітора проліферації кліток и ангиогенеза, способна приостановити рост злокачественной опухоли у более чем половины пациентов с раком желудка (РЖ).

Доктор Atsushi Ohtsu із Восточного госпітала Національного центра рака, г. Чіба, Японія, повідомив про результати застосування RAD001 у 53 пацієнтів з неоперабельним рецидивним или метастатическим раком желудка, характеризуючимся прогрессивним процесом, несмотря на предшествующее лечение другими химиотерапевтическими препаратами или лучевой терапией. Средняя продолжительность лечения с использованием RAD001 составила 57 дней.

У 29 із 53 пацієнтів (55%) набулася стабілізація злокачественного процесса, у 22 (41%) захворювання прогрессировало, у 2 больних (4%) ефективність ліччння установити не удалось.

Після проведенного ліччння період до начала прогрессирования заболевания в среднем составил 83 дня. Почти у трети пацієнтів онкологический

процесс оставался стабільним на протяжении 4 месяцев. Общую продолжительность жизни на момент анализа результатов исследования установит не представлялось возможным.

Основными побочными эффектами приема препарата были стоматит, анорексия, усталость, высыпания на коже, отеки, тромбоцитопения, диарея, пневмонит и гипергликемия. В целом переносимость RAD001 в рамках этого исследования была сопоставима с уже известным профилем безопасности данного препарата.

Jill Stein RAD001 Shows Promise In Tough-to-Treat

Gastric Cancer //

<http://www.medicalnewstoday.com/articles/135488.php>, 15 Jan 2009.

### Новый молекулярный маркер рака желудка

Классификация опухолевого процесса TNM позволяет определить прогноз и выбрать оптимальные терапевтические схемы для пациентов с РЖ. Однако течение данного заболевания на II и III стадии является гетерогенным, и часто определение прогноза и выбор терапии затруднены. Поэтому для разработки адекватного индивидуального плана лечения чрезвычайно важен поиск молекулярных маркеров, способных помочь в прогнозировании течения заболевания и определении риска рецидива. Ученые, занимающиеся изучением процессов метастазирования злокачественных опухолей, заинтересовала фосфатаза регенерирующей печени 3 (Phosphatase

regenerating liver 3 (PRL-3). Экспериментальные исследования показывают, что PRL-3 является важным метастатическим инструментом опухолевых клеток. При РЖ высокая экспрессия PRL-3 была сопряжена с выраженным метастатическим поражением лимфатических узлов и перитонеальными метастазами, однако прогностическое значение экспрессии PRL-3 при данной патологии все еще остается предметом дальнейшего изучения.

Група ученых во главе с доктором Ji-You Li із Пекинского университета исследовала уровень экспрессии PRL-3 в опухолевых тканях 293 пациентов с РЖ при помощи иммуногистохимических методов. Высокая экспрессия PRL-3 была обнаружена в 43,3% случаев (127 из 293), причем ее выраженность коррелировала с размером опухоли, глубиной инвазии злокачественных клеток, наличием метастазов в лимфатических узлах и рецидивированием опухоли. Кроме того, показатели 5-летней выживаемости, безрецидивного периода и общей продолжительности жизни у пациентов с высокой экспрессией PRL-3 были значительно ниже таковых у больных с низкой концентрацией этого фермента (5-летняя выживаемость составила соответственно 28,3 и 51,9%;  $p < 0,0001$ ). Многовекторный анализ показал, что в данном исследовании экспрессия PRL-3 была независимым прогностическим фактором для общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с РЖ.

Таким образом, есть основания считать экспрессию PRL-3 новым независимым прогностическим фактором РЖ.

Li JY et al. Expression of phosphatase regenerating liver 3 is an independent prognostic indicator for gastric cancer // *World J Gastroenterol* 2009; 15(12): 1499-1505.

### Возможности Ализол В ацетата в ліччнні РЖ

Исследовательская группа во главе с профессором Yan Li із госпиталя Китайского медицинского университета изучила ингибирующий эффект вещества Ализол В ацетат на рост злокачественных клеток и определила механизм его противоопухолевой активности на клеточную линию SGC7901 РЖ человека.

Профессор Yan Li с коллегами обнаружили, что Ализол В ацетат может ингибировать пролиферацию клеток линии SGC7901. При этом наиболее значительно уменьшалось количество клеток, находящихся в S-фаза клеточного цикла, в то время как часть клеток в фаза G1 увеличилась. Также было показано, что Ализол В ацетат усиливает апоптоз. При электронной и фазово-контрастной микроскопии наблюдалась такая типичная апоптотическая морфология клеток, как уплотнение и фрагментация ядер и формирование апоптотических тел. При дальнейшем исследовании молекулярных механизмов Ализол В ацетата было обнаружено, что его воздействие приводит к быстрой потере митохондриального трансмембранного потенциала клеток и угнетению некоторых других признаков клеточного функционирования.

Исследование впервые показало, что Ализол В ацетат вызывает апоптоз клеток РЖ у человека посредством угнетения функции митохондрий; его результаты показывают, что Ализол В ацетат может использоваться для лечения РЖ – одного из наиболее частых онкологических заболеваний.

Xu YH, Zhao LJ, Li Y. Alisol B acetate induces apoptosis of SGC7901 cells via mitochondrial and phosphatidylinositol 3-kinases/Akt signaling pathways // *World J Gastroenterol* 2009; 15(23): 2870-2877.

Подготовил **Дмитрий Демьяненко**