

## ПРОБЛЕМЫ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА: ОТЧЕТ О КОНГРЕССЕ CORE

А.М. Попов<sup>1</sup>, А.С. Калпинский<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ "Медицинский радиологический научный центр" МЗ и СР РФ, Обнинск

<sup>2</sup> ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России, Москва

Представлена информация об основных докладах Конгресса, посвященных лечению распространенного почечно-клеточного рака (ПКР). Были затронуты вопросы применения антиангиогенных препаратов (бевацизумаб, сунитиниб, пазопаниб, сорафениб) и ингибиторов mTOR (эверолимус, темсиролимус), представлены данные об использовании при метастатическом ПКР новых ингибиторов тирозинкиназ, изучаемых в клинических испытаниях (довитиниб и др.). Представлены данные о побочных эффектах таргетной терапии ПКР, путях их профилактики и лечения.

**Ключевые слова:** распространенный почечно-клеточный рак, ингибиторы тирозинкиназ, ингибиторы mTOR

The information on the keynote reports of the Congress devoted to treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) is presented. Potentials for use of antiangiogenic agents (bevacizumab, sunitinib, pazopanib, sorafenib) and mTOR inhibitors (everolimus, temsirolimus) were discussed, data on the use of new tyrosine kinase inhibitors studied in clinical trials in metastatic RCC (dovitinib, etc.) were presented. The data for the adverse effects of targeted therapy of RCC, the ways of their prevention and treatment are demonstrated.

**Key words:** advanced renal cell carcinoma, tyrosine kinase inhibitors, mTOR inhibitors

**В** Гамбурге (Германия) 8–9 апреля 2011 г. состоялся 2-й ежегодный Конгресс экспертов, посвященный проблемам диагностики и лечения почечно-клеточного рака (ПКР) – Conference Of Renal cancer Experts (CORE).

### Первый день Конгресса

Выступление профессора G. Tortora (Clinical Unit of Medical Oncology, Medical School and University Hospital, Verona, Italy) было посвящено развитию метастатического ПКР и новым стратегиям в лечении этого заболевания. Докладчик отметил, что в настоящее время известны два патогенетических механизма развития заболевания, которые являются мишенью для противоопухолевой терапии. Первый – основан на понимании функции гена VHL, нарушение которой приводит к стимуляции ангиогенеза. Второй – обусловлен воздействием на внутриклеточный путь передачи сигналов посредством mTOR. Препараты антиангиогенной направленности функционируют в просвете сосудов (бевацизумаб) или на уровне мембран клеток (сунитиниб, пазопаниб, сорафениб). Их применение приводит к временной остановке развития опухоли за счет уменьшения васкуляризации. Но затем происходит реактивация ангио-

генеза по альтернативным путям передачи сигнала, в частности через фактор роста фибробластов (FGF), и как следствие – развивается резистентность к вышеуказанным лекарственным средствам. В этой ситуации эффективным может оказаться применение “горизонтальной блокады”, т. е. использование препаратов, блокирующих различные виды рецепторов на мембране клетки. Кроме того, возможно воздействие “по вертикальному пути” передачи сигналов с ингибированием мишеней ближе к ядру клетки. Этого можно достичь назначением ингибиторов mTOR (эверолимус, темсиролимус) [1].

Выступление E. Calvo (Centro Integral Oncológico Clara Campal University CEU San Pablo, Madrid, Spain) было посвящено проблеме прогностических факторов [2]. В настоящее время выбор препаратов лечения больных распространенным ПКР основывается на критериях, разработанных в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Однако эти критерии отражают прогноз заболевания, но не дают ответа в отношении эффективности планируемой терапии. С этой целью продолжаются исследования, результаты некоторых работ позволяют надеяться на внедрение новых прогностических факторов в клиническую практику. В исследовании C. Porta и

соавт. [3] было изучено воздействие исходных уровней фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (NGAL) в плазме крови на эффективность терапии сунитинибом. Установлено, что оба маркера имеют статистически значимое прогностическое значение. Медиана времени до прогрессирования (МВДП) у больных с уровнем VEGF < 707 пг/мл составила 11,2 месяца против 4,7 при значении маркера > 707 пг/мл (p = 0,0015). При исходном уровне NGAL < 177 нг/мл МВДП составила 8,15 месяца против 3,35, если регистрировалось повышение данного параметра (p = 0,03). При бивариантном анализе оба фактора сохраняли свое прогностическое значение. Совместный анализ низких уровней изученных маркеров обнаружил более высокую прогностическую значимость, т. е. у больных с низким содержанием VEGF и NGAL МВДП при назначении сунитиниба была достоверно выше. В работе T.E. Hutson и соавт. [4] было выявлено, что снижение количества рецепторов второго типа к VEGF через 12 недель после начала терапии пазопанибом коррелировало с ответом на лечение (p = 0,00002). Таким образом, являются маркеры эффективности препаратов первой линии терапии больных

метастатическим ПКР. Последующее изучение критериев прогноза, возможно, позволит выбирать наиболее эффективное лекарственное средство и/или своевременно назначать вторую линию терапии [2–4].

R.A. Figlin (Samuel Oschin Comprehensive Cancer Institute Cedars-Sinai Medical Center David Geffen School of Medicine University of California, Los Angeles, USA) представил последние результаты работ, посвященных применению VEGFR-направленной терапии больных диссеминированным ПКР [5]. Из новых ингибиторов тирозинкиназ (TKI), изучаемых в клинических испытаниях, были отмечены акситиниб, тивозаниб, довитиниб. Первые два препарата в эксперименте продемонстрировали наиболее эффективное подавление всех трех типов VEGFR. Сравнение проведено среди 12 TKI, в т. ч. с использованием уже зарегистрированных средств для лечения ПКР. Ингибитор TKI довитиниб *in vivo* обладает более широким спектром действия. Его отличием от других TKI является блокада рецепторов к FGF. Результаты исследований III фазы с использованием вышеуказанных TKI ожидаются в ближайшем будущем. На сегодняшний день повышение эффективности лечения больных распространенным ПКР возможно в случае преодоления резистентности к TKI, которая в случае применения сунитиниба и сорафениба развивается в среднем через 6–11 месяцев. По результатам проспективных исследований II фазы назначение сорафениба после сунитиниба оказалось эффективным не более чем в 9,6 % случаев [6–7]. Было высказано утверждение о развитии перекрестной резистентности к этим препаратам и неэффективности последовательного назначения сунитиниб → сорафениб. Комбинации указанных препаратов с бевацизумабом или цитокинами, или темсиролимусом в исследованиях I–II фаз показали высокую токсичность, вследствие чего их применение ограничено. Таким образом, решить поставленную задачу предлагается последовательным назначением TKI → TKI (с использованием препаратов, обладающих различным спектром мишеней) или TKI → ингибитор mTOR [5–7].

Тема роли ингибиторов mTOR была продолжена в докладе профессора S. Oudard (Oncology Translational Research Unit, Georges Pompidou Hospital, Paris, France) [8]. Приведенные результаты рандомизированного исследования RECORD-1 продемонстрировали, что назначение эверолимуса после TKI увеличивает МВДП по сравнению с плацебо на 4,9 месяца. Более того, эффективность препарата сохраняется и в случае его назначения в третьей линии терапии после последовательного применения двух TKI. Время до прогрессирования при назначении эверолимуса во второй линии составило 5,42 месяца, в третьей линии – 3,78 и 1,87 месяца – в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). На клиническом примере докладчик показал, что последовательное назначение эверолимуса после сунитиниба позволяет остановить прогрессирование заболевания. А за период стабилизации на фоне приема ингибитора mTOR опухолевые клетки вновь становятся чувствительными к TKI. При повторном назначении сунитиниба был зарегистрирован частичный регресс. Другими словами, последовательность TKI → ингибитор mTOR → TKI может являться еще одним вариантом преодоления резистентности к таргетным препаратам.

Темой доклада P.F.A. Mulders (Department of Urology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands) являлась иммунотерапия больных ПКР [9]. Ни одно из исследований по изучению адьювантной терапии больных локализованным и местнораспространенным ПКР не выявило преимуществ в выживаемости при назначении неспецифической иммунотерапии (интерферон альфа, интерлейкин-2). Изучение вакцинотерапии в этой группе пациентов представляется перспективным. В исследовании С. Wood и соавт. (2008) [10] проведено изучение эффективности аутологичной вакцины на основе белков теплового шока (БТШ-96). Назначение БТШ-96 после хирургического лечения позволило увеличить безрецидивную выживаемость в группе больных промежуточного прогноза по критериям Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG).

В стандартах Европейской ассоциации урологов 2010 г. иммунотерапия как самостоятельный вид лечения для больших распространенным ПКР не значится. Тем не менее цитокины могут быть эффективными для больных светлоклеточным ПКР и с благоприятным прогнозом по шкале MSKCC.

## Второй день Конгресса

Заседание началось с докладов А. Ravaud (University Hospital of Bordeaux, Bordeaux, France) и А. Bamias (Medical Oncology Unit, Alexandra Hospital, Athens, Greece), посвященных проблемам безопасности применения таргетной терапии больных метастатическим ПКР с наличием и отсутствием сопутствующей патологии [11–12]. Первый докладчик привел сводные данные по наиболее часто регистрируемым побочным эффектам таргетной терапии (*табл. 1*). Артериальная гипертензия (АГ) – побочный эффект, характерный для группы TKI. АГ всех степеней тяжести наиболее часто регистрировали при использовании бевацизумаба в комбинации с интерфероном альфа, сунитиниба и пазопаниба: в 26, 24 и 41 % случаев соответственно [13–16]. По мнению автора, все пациенты до начала лечения должны быть обследованы на наличие АГ и при необходимости им следует назначить стандартную антигипертензивную терапию. Обязательной рекомендацией для больных должен стать ежедневный контроль артериального давления дома с ведением дневника пациента. Ранее существовавшая АГ может потребовать корректировки антигипертензивной терапии при лечении таргетными препаратами. При возникновении на фоне лечения неконтролируемой АГ необходима немедленная отмена терапии TKI с последующим возобновлением приема таргетных препаратов при достижении контроля над АГ. В своем выступлении докладчик также сделал акцент на том факте, что побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, связанные с приемом TKI, встречаются чаще, чем регистрируются в клинических исследованиях. Так, по данным М. Schmidinger и соавт., у 25 (34 %) из 74 больных развивались побочные эффекты со стороны

Таблица 1. Побочные эффекты всех степеней тяжести, возникающие на фоне таргетной терапии TKI при лечении метастатического ПКР [13–16]

Побочные эффекты	Сунитиниб 13	Сорафениб 14	Пазопаниб 15	Бевацизумаб + интерферон альфа 16
Артериальная гипертензия	+++	++	+++	++
Утомляемость	+++	++	++	+++
Ладонно-подошвенный синдром	++	+++	–	–
Диарея	++	+++	+++	++
Мукозит	++	+	+	–
Гематологические	+++	+	+++	+
Нефротоксичность	++	–	–	++
Гепатотоксичность	++	–	+++	–

сердечно-сосудистой системы, из которых у 12 (48 %) были изменения по данным ЭКГ, а 7 (28 %) – потребовалась интенсивная терапия [17]. По мнению докладчиков, больные с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией должны быть обследованы на предмет наличия клинических признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности с оценкой фракции выброса левого желудочка и регистрацией ЭКГ до начала и в процессе терапии TKI, в частности сунитинибом. Пациентам с фракцией выброса левого желудочка менее 50 % или с ее снижением более чем на 20 % от начала лечения терапия TKI должна быть отменена или скорректирована в отношении дозировки независимо от наличия клинической симптоматики. Утомляемость – еще один частый побочный эффект, сопровождающий терапию TKI. Утомляемость может быть проявлением как основного, так и сопутствующих заболеваний – анемии, гипотиреоза, депрессии, почечной недостаточности. А. Vamias подчеркнул необходимость постоянного лабораторного контроля функции щитовидной железы у больных с подозрением на гипотиреоз как до назначения TKI, так и в процессе терапии каждые 2 месяца. При необходимости пациентам с гипотиреозом назначают стандартную гормоно-заместительную терапию. Для выявления анемии необходим контроль анализов крови до назначения TKI и в ходе лечения. По усмотрению врача для коррекции анемии могут быть использованы препараты класса эритропоэтинов или переливания крови. При терапии ингибиторами mTOR регистрировали специфичные побочные эффекты, такие как неинфекционный пневмо-

нит, встречавшийся у больных, принимавших эверолимус в 14 % случаев, а темсиrolimus – в 29 %. Больным необходимо выполнить компьютерную томографию органов грудной клетки и исследование функции внешнего дыхания при появлении кашля, одышки и подозрении на неинфекционный пневмонит. При снижении функции внешнего дыхания менее чем на 20 % возможно продолжение терапии эверолимусом с осторожностью. В зависимости от степени выраженности пневмонита рекомендуют снижение дозировки препарата до 5 мг или же его полную отмену с назначением курса антибиотиков и кортикостероидов. Метаболические побочные эффекты, характерные для ингибиторов mTOR и препарата эверолимус, включали, в частности, гиперхолестеринемии всех степеней у 77 % больных, гипертриглицеридемию – у 73 % и гипергликемию – у 57 %. Однако частота побочных эффектов 3–4-й степеней была невысокой. По мнению докладчиков, всем больным перед началом и в процессе лечения ингибиторами mTOR необходим контроль гликемического и липидного профилей. Коррекция выявленных изменений необходима при 2-й степени тяжести и выше; она должна включать диету, а при необходимости – стандартные гиполипидемические препараты. В заключение авторы отметили, что своевременная и эффективная терапия побочных эффектов, а также их профилактика являются важным звеном в достижении максимального эффекта лечения [11–17].

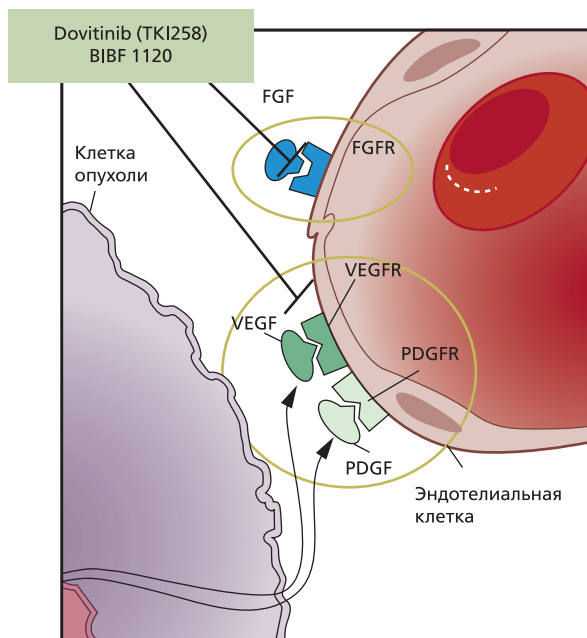
В сообщении S. Negrier (Comprehensive Cancer Centre, Lyon, France) обсуждались вопросы новых подходов и мишеней в лечении метастатическо-

го ПКР [18]. Резистентность, развивающаяся при длительном использовании TKI, привела к поиску альтернативных патогенетических механизмов, воздействие на которые позволило бы снизить резистентность к TKI и увеличить эффективность терапии этими препаратами при несветлоклеточных вариантах ПКР [17]. Одним из них является путь mTOR, участвующий в ангиогенезе с активацией PI-3 и Akt сывороточных/треониновых киназ. Перспективными мишенями стали, кроме того, FGF и его рецепторы FGFR, а также гепатоцитарный фактор роста (HGF). По мнению докладчика, горизонтальная блокада рецепторов различных факторов роста может уменьшать вероятность возникновения резистентности к TKI. Наиболее интересные результаты получены при использовании препаратов довитиниб [19] и BIBF-1120 [20], отличительной особенностью действия которых является блокада рецепторов не только к VEGF и PDGF, но и к FGF, уровень которых повышен при терапии и резистентности к TKI (см. рисунок). В исследованиях I–II фаз с использованием довитиниба подтверждена эффективность препарата для больных метастатическим ПКР: частичный ответ зарегистрирован у 7,8 % больных, стабилизация опухолевого процесса в течение более 2 месяцев – у 56,9 %, а стабилизация в течение более 4 месяцев – у 37,3 % пациентов. Больные, получившие более 3 различных вариантов лечения, составили 65 % от общего числа участников исследования. Из них 80 % получили терапию TKI, 55 % – лечение ингибиторами mTOR и 15 % – цитокинами. Несмотря на это, в указанной группе частичный ответ зарегистрирован у 10 %

Таблица 2. Эффективность довитиниба в группе больных с неэффективностью ТКИ и ингибиторов mTOR [19]

Объективный ответ	Все больные (n = 20)	Больные с неэффективностью ТКИ и ТКИ и ингибиторов mTOR (n = 10)
Частичный ответ (%)	2 (10)	1 (10)
Стабилизация заболевания (%)	9 (45)	7 (70)
Прогрессирование заболевания (%)	5 (25)	1 (10)
Нет данных (%)	4 (20)	1 (10)

Рис. Механизм действия препаратов Довитиниб и BIBF-1120 [19–20]



пациентов, стабилизация опухолевого процесса – у 45 % и прогрессирование заболевания – у 25 %. Высокая эффективность довитиниба продемонстрирована и в группе больных с ранее зарегистрированной неэффективностью ТКИ и ингибиторов mTOR (табл. 2). При этом МВДП в общей популяции составила 5,5 (1,8–9,2) месяца. В настоящее время проводится исследование III фазы, сравнивающее довитиниб с сорафенибом в 3-й линии терапии после неэффективности ТКИ и ингибиторов mTOR [18–20].

J. Bellmunt (Hospital del Mar, Barcelona, Spain) в своем выступлении осветил проводимые и планируемые клинические исследования таргетных агентов [21]. Докладчик представил

сводные данные по проводимым исследованиям с применением ТКИ и ингибиторов mTOR в неoadьювантном и адьювантном режимах. По его мнению, к основным недостаткам предшествующих работ следует отнести отсутствие исследований, предусматривающих сравнение различных препаратов и когорт больных. Среди проводимых и планируемых исследований наиболее интересны испытания по сравнению в первой линии терапии пазопаниба с сунитинибом и тивозаниба с сорафенибом при светлоклеточных вариантах ПКР, а также эверолимуса и темсиролимуса с сунитинибом – при несветлоклеточных вариантах. В исследованиях по изучению терапии второй линии – это

сравнение темсиролимуса и акситиниба с сорафенибом. Не менее интересны и проводимые исследования по последовательному применению препаратов: эверолимус/сунитиниб против схемы сунитиниб/эверолимус, сунитиниб/сорафениб против схемы сорафениб/сунитиниб. В заключительном докладе отметил, что текущие исследования, возможно, дадут ответы на вопросы о наиболее оптимальном препарате первой линии или наиболее оптимальной последовательности препаратов в лечении распространенного ПКР, а также о целесообразности проведения неoadьювантной и адьювантной терапии указанной категории больных.

В связи с отсутствием опубликованных результатов завершённых исследований с новыми препаратами 1-й и 2-й линий в настоящее время рекомендации по лечению метастатического ПКР остаются без изменений. В первой линии лечения терапии пациентам со светлоклеточным метастатическим ПКР благоприятного и промежуточного прогноза по шкале MSKCC рекомендованы комбинация бевацизумаба и интерферона альфа, а также сунитиниб и пазопаниб. Препарат темсиролимус рекомендован для лечения светлоклеточного метастатического ПКР неблагоприятного прогноза по шкале MSKCC. Во второй линии терапии после неэффективности цитокинов целесообразно применение сорафениба и пазопаниба. В настоящее время эверолимус является первым и единственным зарегистрированным препаратом лечения пациентов метастатическим ПКР при неэффективности терапии ТКИ [22–23].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Tortora G. Molecular Signaling Pathways in mRCC and New Treatment Strategies. Conference of renal cancer experts. 8 apr 2011.
2. Calvo E. Biomarkers of Patient Response in Advanced RCC: Can We Predict Therapeutic Efficacy? Conference of renal cancer experts. 8 apr 2011.
3. Porta C, Paglino C, De Amici M, et al. Predictive value of baseline serum vascular endothelial growth factor and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in advanced kidney cancer patients receiving sunitinib. *Kidney Int*



- 2010;77(9):809–15.
4. Hutson TE, Davis ID, Machiels JH, et al. Biomarker analysis and final efficacy and safety results of a phase II renal cell carcinoma trial with pazopanib (GW786034), a multi-kinase angiogenesis inhibitor. *J Clin Oncol* 2008;26(15):abstr5046.
  5. Figlin RA. Clinical Updates: VEGFR-TKI Treatment in mRCC. Conference of renal cancer experts. 8 apr 2011.
  6. Shepard DR, Rini BI, Garcia JA, 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:abstr5123.
  7. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4469–74.
  8. Oudard S. The Role of mTOR Inhibitors in RCC Management. Conference of renal cancer experts. 8 apr 2011.
  9. Mulders PFA. The Role of Immunotherapy in RCC. Conference Of Renal cancer Experts. 8 apr 2011
  10. Wood C, Srivastava P, Bukowski R, et al. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicenter, open-label, randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:145–54.
  11. Ravaud A. Safety Issues in RCC Treatment: Applying the Data to Clinical Practice. Conference of renal cancer experts. 9 apr 2011.
  12. Bamias A. Patient-focused Care: Treating Through Co-morbidities. Conference of renal cancer experts. 9 apr 2011.
  13. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon (IFN)-alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2009;27:3584–90.
  14. Escudier B, Eisen T, Stadler W, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–34.
  15. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061–68.
  16. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103–11.
  17. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5204–12.
  18. Negrier S. Novel Therapies in RCC: Looking Beyond VEGF and mTOR. Conference of renal cancer experts. 9 apr 2011.
  19. Angevin E, Lin C, Pande AU, et al. A phase I/II study of dovitinib (TKI258), a FGFR and VEGFR inhibitor, in patients (pts) with advanced or metastatic renal cell cancer: Phase I results. *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)* 2010;28(15):3057.
  20. Mross K, Stefanic M, Gmehling D, et al. Phase I study of the angiogenesis inhibitor BIBF 1120 in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2010;16:311–19.
  21. Bellmunt J. Ongoing and Future Clinical Trials: Addressing Unmet Needs in RCC. Conference of renal cancer experts. 9 apr 2011.
  22. Ljungberg B, Cowan N., Hanbury DC, Hora M. et al. Guidelines on renal cell carcinoma 2011. European Association of Urology.
  23. NCCN clinical practice guidelines in oncology 2011: kidney cancer. National Comprehensive Cancer Network.

**Информация об авторах:**

**Попов Александр Михайлович** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы, ФГБУ "Медицинский радиологический научный центр" МЗиСР РФ.

**Калинский Алексей Сергеевич** – кандидат медицинских наук, врач отделения онкоурологии ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена, доцент кафедры урологии с курсом онкоурологии ФПКМР Российского Университета дружбы народов