

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ПОЧЕК И ПЕЧЕНИ

Чл.-корр. РАМН Н. Л. ШИМАНОВСКИЙ

### THE PROSPECTS OF TARGET THERAPY IN CANCER OF THE LIVER AND KIDNEYS

N. A. SHIMANOVSKY

*Российский государственный медицинский университет, Москва,  
Российская Федерация*

**Рассмотрено биохимическое и клиническое обоснование применения мультиткиназного ингибитора сорафениба для лечения рака почек и печени.**

*Ключевые слова: рак почек, рак печени, сорафениб.*

Biochemical and clinical substantiation of the use of multikinase inhibitor Sorafenib in treatment of cancer of the liver and kidneys are discussed.

Key words: liver cancer, renal cancer, Sorafenib.

Среди злокачественных новообразований рак почки по уровню заболеваемости занимает 10-е место, но по уровню прироста уступает только раку предстательной железы.

До настоящего времени наиболее эффективным методом лечения почечно-клеточного рака был хирургический. Однако его использование при диссеминированных формах заболевания имеет достаточно узкие показания, которые, как правило, ограничиваются паллиативной нефрэктомией [3, 4] и удалением солитарных метастазов различной локализации [5].

Трудность химиотерапии рака почек определяется гиперэкспрессией в опухолевых клетках гена множественной лекарственной устойчивости MDR-1, кодирующего мембранный гликопротеин P-170, который удаляет из клетки цитостатики. При использовании обычных цитостатиков средняя частота достижения объективного ответа на лечение препаратами составляет 4% (от 0 до 6,4%) [6–8]. Несколько лучшие результаты иногда достигались с помощью иммунотерапии с использованием интерферона-2 альфа (ИФН- $\alpha$ ) и интерлейкина-2 (ИЛ-2). Объективный ответ на терапию интерфероном альфа был получен в 10–20% случаев при частоте полных эффектов 2% [9].

В 2002 г. R. Motzler et al. [10], проанализировав результаты лечения 463 больных интерфероном-альфа, выявили факторы неблагоприятного прогноза, к которым были отнесены соматический статус (< 80% по шкале Карновского), высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — в 1,5 раза выше нормы, гиперкальциемия (концентрация кальция > 10 мг/дл), анемия (гемоглобин < 13 г/дл) и время от первичного диагноза до начала системного лечения менее года. На основании полученных результатов была разработана прогностическая

модель MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), выделяющая группу плохого (более 3 факторов риска, медиана выживаемости 6 мес), умеренного (1–2 фактора риска, медиана выживаемости 14 мес) и благоприятного прогноза. Было показано, что стандартная терапия цитокинами высокоэффективна в группе хорошего прогноза (отсутствие факторов риска, медиана выживаемости 30 мес), малоэффективна у пациентов с умеренным и неэффективна у больных с плохим прогнозом: соматический статус (< 80% по шкале Карновского), высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ в 1,5 раза выше нормы), гиперкальциемия (концентрация скорректированного кальция > 10 мг/дл), анемия (гемоглобин < 13 г/дл) и время от первичного диагноза до начала системного лечения менее года.

Общая эффективность лечения ИЛ-2 в дозе 600 000–720 000 МЕ/кг (в виде 15-минутных внутривенных инфузий каждые 8 ч в течение 5 дней; аналогичный цикл повторялся через 5–9 дней; интервал между курсами — 1,5–2,5 мес) составила 15% при частоте полных и частичных ремиссий 7 и 8% соответственно [11]. Заметного успеха не было достигнуто при комбинации ИФН и ИЛ-2, а также в результате сочетанного использования цитокинов и цитостатических препаратов [12, 13].

Поэтому современная онкология нуждается в принципиально новых фармакологических средствах для лечения неоперабельного местно-распространенного и диссеминированного почечно-клеточного рака.

К таким средствам можно отнести препарат для таргетной (целевой) терапии нексавар (сорафениб), который действует как ингибитор ангиогенеза через подавление сигнальных путей (C-Raf,

VEGF-R, PDGF-R, c-kit и Flt-3), определяющих патологическую пролиферацию раковых клеток. Активация сигнального пути Ras-Raf-MEK-ERK играет важную роль в процессах клеточного роста и пролиферации. Патологические изменения белков RAS и RAF приводят к гиперактивации митогенактивируемой протеинкиназы (MEK), а также внеклеточной сигналпередающей киназы (ERK) и, как следствие, нарушению роста клетки и ее митотической активности [14]. Сорафениб связывает Raf, блокируя киназную активность за счет поддержания ее в виде неактивной конфигурации. Это приводит к снижению активации ERK и блокаде роста и пролиферации опухолевых клеток [15]. Кроме того, сорафениб способен ингибировать киназную активность рецепторов эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) и тромбоцитарного фактора роста (PDGF), ответственных за ангиогенез, без которого невозможен рост опухоли. Ингибируя киназную активность рецепторов VEGFR-2 и VEGFR-3, а также PDGFR-b, c-KIT и Flt-3, сорафениб подавляет ключевые этапы ангиогенеза, такие как дифференцировка, пролиферация, миграция эндотелиоцитов [16]. Способность сорафениба ингибировать тирозинкиназную активность рецепторов VEGFR и PDGFR, а также серин/треонинкиназную активность рецепторов RAF-MEK-ERK продемонстрирована в биохимических исследованиях *in vitro* [16,17].

Антиангиогенное действие сорафениба подтверждено на этапе доклинических испытаний при нескольких видах опухолей человека, в том числе раке почки [18].

Нексавар стал первым препаратом, одобренным FDA в качестве лекарственного средства против рака почки за последние 14 лет. Препарат для перорального приема был одобрен в декабре 2005 г. Основанием для этого стали обширные клинические исследования, проведенные у 903 больных почечно-клеточным раком, которые были разделены случайным образом на группы лечения и плацебо [19]. Несмотря на то, что в группе лечения имел место только один случай полного ответа, стабилизация наблюдалась у 74% больных по сравнению с 53% в группе плацебо, а прогрессия опухоли только в 12% при приеме нексаваара по сравнению с 37% в группе плацебо. Анализ выживаемости без прогрессии показал преимущество нексаваара (медиана 24 нед) по сравнению с плацебо (12 нед,  $p < 0,00001$ ).

Преимущество сорафениба в выживаемости без признаков прогрессирования по сравнению плацебо сохранялось во всех подгруппах, независимо от возраста, соматического статуса, прогностической группы MSKCC, предшествующей терапии по поводу метастазов, ранее проводившегося лечения цитокинами, времени от выявления рака почки, наличия метастазов в печени и легких [19].

Проведенный анализ указал на необходимость радикально изменить данное исследование и назначить сорафениб пациентам, ранее рандоми-

зированным в группу плацебо. Дополнительный анализ, включивший оценку общей выживаемости через 6 мес после перевода этих больных в группу терапии сорафенибом, выявил преимущество по общей выживаемости среди больных, рандомизированных на сорафениб, по сравнению с плацебо (19,3 и 15,9 мес соответственно) [20].

В III фазе сорафениб также продемонстрировал удовлетворительный профиль толерантности при хорошей управляемости побочными эффектами. Большинство проявлений токсичности имели 1-ю и 2-ю степень тяжести и включали гипертензию, слабость, гастроинтестинальные, дерматологические и неврологические симптомы. Гематологические и биохимические отклонения 3-й и 4-й степени на фоне терапии сорафенибом развились только у 2% пациентов. Частота прерывания терапии в исследовании III фазы составила 10%, что сравнимо с 8% в группе плацебо.

Сорафениб относительно малотоксичен. Наибольшими токсическими проявлениями были сыпь (40% по сравнению с 16% при назначении плацебо), диарея (43 и 13%), и реакция кожи (30 и 7%). Токсические эффекты 3-й степени были обнаружены менее чем у 11% больных, принимавших сорафениб.

Хороший профиль переносимости нексаваара указывает на возможность его комбинации с другими препаратами, в том числе с высокой цитотоксичностью, которые потенциально могут повысить противоопухолевый эффект [21]. В двух исследованиях оценивалась роль дополнительного назначения сорафениба к терапии интерфероном-альфа у ранее нелеченых больных диссеминированным раком почки. В протокол Gollob et al. [22] включен 31 пациент с метастатическим почечно-клеточным раком, не получавший предшествующего лечения. Терапия включает 8-недельные курсы сорафениба в дозе 400 мг 2 раза в сутки *per os* в сочетании с интерфероном-альфа 10 млн ЕД 3 раза в неделю. Среди 24 пациентов, у которых была проведена оценка эффекта, частота объективных ответов по критериям RECIST составила 42% (частичная регрессия — 38%, полная регрессия — 4%). Стабилизация опухолевого процесса после завершения по крайней мере одного лечебного цикла была достигнута в 46% наблюдений. В большинстве случаев проявления токсичности имели 1-ю и 2-ю степень тяжести и включали слабость (78%), анорексию (74%), сыпь (70%; 3-я степень — 11%), диарею (67%), снижение массы тела (63%), гипофосфатемию (59%; 3-я степень — 33%), тошноту (56%), нейтропению (48%; 3-я степень — 19%), алопецию (44%) и стоматит (26%) [22].

В исследовании SWOG также оценивалась эффективность комбинации сорафениба и интерферона-альфа у 58 ранее нелеченых больных диссеминированным раком почки. Режим лечения был аналогичен таковому в протоколе Gollob et al. Частота ответов на лечение состави-

ла 19%. Проявления токсичности зарегистрированы у 50% больных [23]. Данные исследования свидетельствуют о возможности использования комбинированной терапии сорафенибом и цитокинами. Для подтверждения преимуществ подобной комбинации перед монотерапией необходимо ее дальнейшее изучение.

Другим типом рака, в лечении которого до настоящего времени были огромные трудности, является гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) — самая распространенная форма рака печени, которая встречается у 90% взрослых больных злокачественными опухолями печени. Рак печени занимает шестое место по частоте онкологических заболеваний и третье место по частоте смертности среди онкологических больных в мире. Каждый год регистрируется более 600 тыс. случаев рака печени по всему миру (более 400 тыс. — в Китае, Южной Корее, Японии, Тайване, 54 тыс. — в Европейском Союзе и 15 тыс. — в Соединенных Штатах), при этом частота заболевания возрастает.

В 2002 г. от рака печени умерли около 600 тыс. человек, включая около 370 тыс. в Китае, Южной Корее и Японии, 57 тыс. смертей в Европейском Союзе и 13 тыс. в США.

Медицинский журнал Новой Англии опубликовал убедительные результаты исследования применения нексаваара в лечении рака печени [24]. В рамках международного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы для оценки эффективности сорафениба при ГЦК были обследованы 602 больных раком печени, не получавших предварительной системной терапии. Основная цель исследования заключалась в сравнении общей выживаемости и времени наступления симптоматического улучшения у пациентов, получавших нексавар, и тех, кто получал плацебо. Вторичная цель исследования состояла в изучении показателя общего ответа, уровня контроля заболевания и безопасности препарата.

Медиана общей выживаемости в группе нексаваара® составила 10,7 мес, тогда как в группе плацебо этот показатель был равен 7,9 мес (HR = 0,69;  $p = 0,0006$ ). При этом не было зафиксировано различий между группами по времени наступления симптоматических улучшений [24]. Для сравнения этого показателя использовался вопросник, заполняемый самими пациентами. Медиана беспродвижной выживаемости в группе нексаваара составила 5,5 мес, тогда как в группе плацебо этот показатель был равен 2,8 мес (HR = 0,58;  $p = < 0,001$ ). Между этими

группами не отмечалось существенных различий в отношении серьезных нежелательных явлений; наиболее частыми нежелательными явлениями, которые наблюдались у пациентов на фоне лечения нексаваром, были диарея и кожная реакция ладоней и ступней.

Результаты исследования III фазы показали, что абсолютный риск летального исхода у пациентов, получавших таблетки нексаваара (сорафениба), был на 31% ниже, чем у больных неоперабельной ГЦК (или раком печени), которые получали плацебо. Это также означает увеличение медианы общей выживаемости на 44% у пациентов, получавших нексавар. На основе этих впечатляющих результатов в 2007 г. нексавар был одобрен к применению для лечения ГЦК в США и Европе.

В настоящее время международными исследовательскими группами, правительственными учреждениями, фармацевтическими компаниями и независимыми учеными проводятся клинические исследования для оценки применения нексаваара в монотерапии или в составе комбинированных схем при целом ряде других видов онкологических заболеваний, включая адьювантную терапию рака почки, метастатической меланомы, рака молочной железы и немелкоклеточного рака легкого.

Таким образом, сорафениб — мультикиназный ингибитор, действует на различных клеточных уровнях, подавляя пролиферацию опухолевых клеток и васкуляризацию опухоли — два важных процесса, которые обеспечивают рост злокачественного новообразования. Имеются как научные, так и клинические доказательства для его назначения больным неоперабельным местнораспространенным и диссеминированным раком почки групп хорошего и умеренного прогноза MSKCC в качестве первой линии терапии, второй линии лечения при опухолях, рефрактерных к цитокинам, а также при раке печени. На данный момент одобрен в более чем 40 странах для лечения рака печени и более чем в 70 странах — для лечения рака почек. В Европе Nexavar утвержден для лечения больных ГЦК и для лечения пациентов с прогрессирующей карциномой почек, которым не помогла терапия интерфероном-альфа или ИЛ-2, или же больных, которым подобная терапия не подходит. Нексавар имеет также большой потенциал как препарат монотерапии или комплексного лечения других форм рака, включая метастатическую меланому, рак легких, рак молочной железы.

#### Литература

1. Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. // Онкоурология. — 2005. — № 1. — С. 6–9.
2. Linechan S. H., Shipley W. U., Parkinson D. R. Cancer of the kidney and ureter // De Vita V. T. Jr., Ed.

Cancer: principles and practice of oncology. 4th ed., Philadelphia: J. B. Lippincott. — 1993. —

3. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer / R. C. Flanigan, S. E. Salmon, B. A. Blumenstein et al. // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 1655–1659.

4. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomized trial / G. H. Mickisch, A. Garin, H. van Poppel et al. // *Lancet*.— 2001.— Vol. 358.— P. 966–970.
5. Resection of metastatic renal cell carcinoma / R. C. Flanigan, G. Mickisch, R. Sylvester et al. // *J. Clin. Oncol.*— 1998.— Vol. 16.— P. 2261–2266.
6. *Yagoda A. Petrylak D., Thompson S.* Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma // *Urol. Clin. N. Am.*— 1993.— Vol. 20.— 303 p.
7. *Kriegmair M., Oberegner R., Hofstetter A.* Interferon alfa and vinblastine versus medroxyprogesterone acetate in the treatment of metastatic renal cell carcinoma // *Urology*.— 1995.— Vol. 45.— 458 p.
8. *Papac R. J., Keohane M. F.* Hormonal therapy for metastatic renal cell carcinoma combined androgen and provera followed by high dose tamoxifen // *Eur. J. Cancer*.— 1993.— Vol. 29 A.— 997 p.
9. *Savage P. D., Muss H. B.* Renal cell cancer.— Philadelphia: Lippincott Co.— 1995.— P. 373–387.
10. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma / R. J. Motzer, J. Bacik, L. H. Schwartz et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2004.— Vol. 22.— P. 454–463.
11. High-dose aldesleukin in renal cell carcinoma: long-term survival update / R. I. Fisher, S. A. Rosenberg, M. Sznol et al. // *Cancer. J. Sci. Am.*— 1997.— Vol. 3.— P. 70–72.
12. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon-alpha-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma / S. Negrier, B. Escudier, C. Lasset et al. // *N. Engl. J. Med.*— 1998.— Vol. 338.— P. 1272–1278.
13. Randomized study of interleukin-2 (IL-2) and interferon (IFN) with or without 5-FU (FUCY study) in metastatic renal cell carcinoma (MRCC) / S. Negrier, B. Escudier, J. Y. Dovillard et al. // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*— 1997.— Vol. 16.— № 32 a.
14. Mercer K. E., Pritchard C. A. Raf proteins and cancer: B-Raf is identified as a mutational target // *Biochim. Biophys. Acta*.— 2003.— 1653.— P. 25–40.
15. Discovery of a novel Raf kinase inhibitor / J. F. Lyons, S. Wilhelm, B. Hibner, G. Bollag // *Endocr. Relat. Cancer*.— 2001.— Vol. 8.— P. 219–225.
16. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis / S. M. Wilhelm, C. Carter, L. Tang et al. // *Cancer Res.*— 2004.— Vol. 64.— P. 7099–7109.
17. Analysis of transcription and protein expression changes in the 786-O human renal cell carcinoma tumor xenograft model in response to treatment with the multi-kinase inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) / A. P. Levy, N. Pauloski, D. Braun et al. // *Proc. Am. Assoc. Cancer. Res.*— 2006.— Vol. 47.— P. 213–214.
18. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor necrosis in the human RCC xenograft model, 786-O / Y. S. Chang, L. Adnane, A. Henderson et al. // *Clin. Cancer. Res.*— 2005.— Vol. 11.— P. 9011 S.
19. Randomized phase III trial of the multi-kinase inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) / B. Escudier, C. Szczylik, T. Eisen et al. // *Eur. J. Cancer.— Suppl.*— 2005.— Vol. 3.— 226 p.
20. Randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma (RCC): Impact of crossover on survival [abstract] / T. Eisen, R. M. Bukowski, M. Staehler et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2006.— Vol. 24 (Suppl.).— 4524.
21. Randomized phase II trial of the multi-kinase inhibitor sorafenib versus interferon (IFN) in treatment-naive patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) [abstract] / B. Escudier, C. Szczylik, T. Demkow et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2006.— Vol. 24 (Suppl.).— 4501.
22. Phase II trial of sorafenib plus interferon-alpha 2b (IFN-α2b) as first- or second-line therapy in patients (pts) with metastatic renal cell cancer (RCC) [abstract] / J. Gollob, T. Richmond, J. Jones et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2006.— Vol. 24 (Suppl.).— 4538.
23. Sorafenib plus interferon-α2b (IFN) as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma (RCC): SWOG 0412 [abstract] / C. W. Ryan, B. H. Goldman, P. N. Lara et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2006.— Vol. 24 (Suppl.).— 4525.
24. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma / J. M. Llovet, S. Ricci, V. Mazzaferro et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 359.— P. 378–390.

Поступила 29.08.2008