

Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр, Львів, Україна

Ключові слова: рак нирки, цілеспрямована терапія молекулярної дії, ангиогенез, інгібітори тирозинкінази, МкАТ, блокатори m-TOR, сунітиніб (Sutent), сорафеніб, бевацизумаб, темзиролімус, еверолімус, інтерферон, інтерлейкін-2.

Рак нирки (РН) — відносно нечастий тип злоякісних пухлин. Векономічно розвинених країнах він складає 2–2,5% усіх випадків онкологічної патології. Тривожним фактом є те, що з невідомих причин захворюваність на РН в усьому світі впродовж останніх 50 років постійно зростає на 2–4% щороку, тобто швидше, ніж при інших типах пухлин. В Україні щороку > 4000 осіб захворюють, а > 2000 помирає від РН (у 2006 р. кількість осіб, які захворіли — 4598, кількість померлих — 2300 осіб); захворюваність в 2005 р. склала 10,3 (грубий показник); 6,8 (світовий стандарт); 9,8 (укр. стандарт 2000 р.) на 100 тис. населення (відповідно 13,3; 9,8; 14,6 серед чоловіків і 7,8; 4,8; 6,8 серед жінок) [1]. У США та Західній Європі показники захворюваності вищі на 40–50%.

Упродовж останніх 50 років захворюваність на РН у США підвищилася на 126%, але смертність знизилася на 35%. Такий значний поступ обумовлений головним чином успіхами своєчасної діагностики РН (зокрема ультразвуковими методами), без чого неможливе радикальне хірургічне лікування. Це дало можливість суттєво підвищити показники 5-річного виживання, наприклад в США — від 20,0% у 1974–1976 рр. до 63,9% у 1995–2000 рр. Однак в Україні протягом останніх років цей показник є нижчим від 40%. Незважаючи на успіхи в діагностиці і лікуванні, впродовж першого року після встановлення діагнозу в США помирає кожен четвертий хворий, а в Україні — кожен третій (у 2005 р. з числа осіб, які вперше захворіли, не прожили 1 року 31,6%) [1, 2].

РАК НИРКИ: ОСТАННІ ДОСЯГНЕННЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ

Резюме. Проаналізовано відомості щодо останніх досягнень медикаментозного лікування хворих на нирковоклітинний рак (НКР); зокрема, результати клінічних випробувань препаратів цілеспрямованої дії (targeted therapy), що впливають на пухлинний неогенез: інгібіторів тирозинкінази VEGFR, PDGFR (сунітиніб (Sutent «Pfizer»), сорафеніб), МкАТ до VEGFR (бевацизумаб), блокаторів білка m-TOR (темзиролімус), а також препарату еверолімус. Оглянуто деякі невирішені питання медикаментозної терапії при НКР. Результати останніх клінічних випробувань показують, що світлоклітинний НКР завдяки застосуванню перелічених препаратів поступово переходять у групу пухлин, при яких навіть у занедбаному стані можна досягнути суттєвого подовження тривалості життя і підтримання його якості.

РН частіше уражає немолодих людей — медіана віку пацієнтів складає 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 запропонував неправильний, але дотепер популярний термін «гіпернефрома» для означення РН. Серед НКР виділяють 5 основних підтипів, розвиток яких обумовлений змінами в різних генах (табл. 1). Гістологічний підтип має важливе значення для прогнозу і вибору методу медикаментозного лікування [3].

Таблиця 1

Гістологічні підтипи НКР		
Тип НКР	Відсоток серед НКР	Асоційований зі змінами гена
Світлоклітинний	75	VHL
Папілярний, тип 1	5	Met
Папілярний, тип 2	10	FH
Темноклітинний	5	BHD
Онкоцитостама	5	BHD

Класифікація НКР проводиться за загальноприйнятими принципами: виділяють I–IV стадії, які відповідають показникам за системою TNM (табл. 2). Стадія є найважливішим фактором прогнозу. Разом з тим з'ясовано, що хворих на метастатичний НКР також можна поділити на кілька прогностичних підгруп. Наприкінці 1990-х рр. американський онкоуролог Роберт Мотцер запропонував враховувати 5 несприятливих факторів: низький індекс Карновського (< 80%), високий рівень лактатдегідрогенази (понад 1,5 норми), анемія, високий рівень кальцію в плазмі, відсутність нефректомії. Згодом до них додали наявність 2 і більше уражених

Таблиця 2

Стадіювання РН				
Стадія	T	N	M	5-річне виживання, %
I	T1 (пухлина ≤ 7 см; обмежена ниркою)	N0 (немає ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів (РЛВ))	M0 (віддалені M не визначаються)	85–95
II	T2 (пухлина > 7 см; обмежена ниркою)	N0	M0	70–85
III	T1, T2	N1 (M раку в одному РЛВ)	M0	45–60
	T3 (пухлина переходить на великі вени; наднирник або навколонирикові тканини)	N0, N1	M0	
IV	T4 (поширення за межі фасції Герота)	N0, N1	M0	10–20
	Будь-яке T	N2 (M раку в кількох РЛВ)	M0	
	Будь-яке T	Будь-яке N	M1 (наявні віддалені M)	

метастазами (М) органів. За наявності факторів ризику виділили 3 групи (табл. 3) [4].

Таблиця 3

Групи ризику при метастатичному НКР

Ризик	Кількість факторів	% серед 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

Більшість НКР розвиваються спорадично без впливу видимих факторів ризику. Захворюваність може обумовлюватися курінням (24–30% усіх випадків), яке підвищує ризик удвічі, а також хронічним впливом несприятливих екологічних факторів (кадмій, азбест, нафтопродукти) і деяких медикаментів (фенацетин, аспірин) [3]. Лише незначна частка випадків НКР (2–4%) обумовлена спадковими факторами. Разом з тим у понад 80% хворих на світлоклітинний НКР знаходять мутації гена *VHL* (пухлинний супресор), детальне вивчення яких призвело до значного поліпшення результатів медикаментозного лікування. У клітинах з мутацією *VHL* стає неможливою деградація білка HIF-альфа, який у нормі активує експресію генів ростових факторів VEGF, PDGF, рецепторів EGFR (epidermal growth factor receptor, рецептор епідермального фактора росту), VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor, рецептор фактора росту судинного ендотелію), PDGFR (platelet-derived growth factor receptor, рецептор тромбоцитарного фактора росту) та стимулює ангиогенез лише за умов гіпоксії. Мутація *VHL* спричиняє постійне посилення ангиогенезу і росту пухлин (рис. 1).

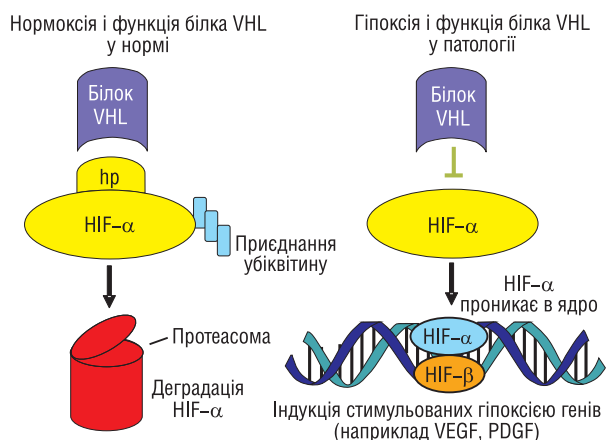


Рис. 1. Білок VHL: функція в нормі і патології (VHL — von Hippel — Lindau, ген та/чи синдром фон Гіппеля — Ліндау; HIF — hypoxia inducible factor, фактор, що індукується гіпоксією; hp — гідроксипролін; PDGF — platelet-derived growth factor, тромбоцитарний фактор росту; VEGF — vascular endothelial growth factor, фактор росту ендотелію судин)

Стимуляція вказаних рецепторів у свою чергу запускає каскад реакцій за участю PI3K/Akt (фосфоінозитол-3-кіназа Akt), Ras-Raf-MAPK (MAP-кіназні каскади, що активуються через

G-білок онкогену *Ras*) та mTOR (mammalian target of rapamycin, мішень для рапаміцину у ссавців), що додатково підвищує проліферативну активність пухлинних клітин. Усе це призводить до клінічного прогресування НКР [5].

Клінічні ознаки РН різноманітні, хоча значна частина випадків може тривало протікати безсимптомно. У 40% пацієнтів першим симптомом є гематурія. Класична тріада — біль у попереку, гематурія і пальпована пухлина — трапляється лише у кожного десятого хворого. У багатьох пацієнтів є паранеопластичні симптоми — анемія (30–80%), порушення лабораторних печінкових показників при відсутності метастатичного ураження (21%), гіперкальціємія (15%), гарячка (20%) та ін. Майже 45% первинних хворих мають при виявленні лише локальний процес, у 25% хвороба поширюється на навколишні структури та лімфатичні вузли, а в 30% є віддалені М.

Упродовж останніх десятиліть із розвитком радіологічних методів обстеження (ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія, ядерно-магнітний резонанс) діагностика РН і визначення показів до оперативного втручання полегшилися. Радикальна нефректомія (а в частини пацієнтів — часткова нефректомія) залишається єдиним методом, який здатний повністювилікувати хворого. Додаткове післяопераційне лікування — і медикаментозне (у тому числі популярна в Україні інтерферонотерапія (ІФН-терапія)), і променево — не впливають на загальне і безрецидивне виживання, через що позаклінічними дослідженнями не рекомендуються до застосування.

Близько третини первинних хворих на НКР і майже така ж частка прооперованих пацієнтів мають віддалені М. Найчастішими є ураження легень (50–60%), кісток (30–40%), печінки (30–40%), мозку (5%). Локальні рецидиви після нефректомії трапляються нечасто (2–3%). У хворих з віддаленими М радикальне лікування дотепер неможливе.

НКР резистентний до опромінення та хіміотерапії (ХТ). За даними 83 клінічних досліджень (понад 4000 хворих) загальна ефективність ХТ склала лише 6%. Променева терапія застосовується у 2 випадках — для зменшення болю при кісткових або абдомінальних М, а також при М у мозку [2].

Ще кілька років тому єдиним методом лікування занедбаного НКР була імунотерапія (ІТ), яку почали застосовувати від 1980 р. Спочатку це був інтерферон альфа (ІФН альфа), який, зокрема, активує В- і Т-клітини, макрофаги і дендритні клітини, підвищує експресію Fc-рецепторів. Безпосередня протипухлинна активність ІФН незначна (12–15%), а повні регресії пухлини виявляють дуже рідко (1–2%). Проте вже в дослідженнях 80-х рр. ХХ ст. було чітко доведено, що загальне виживання хворих, які лікувалися ІФН, достовірно краще, ніж тих, які лікувалися гормонами (медроксипрогестерон ацетат) чи цитостатиками. Згаданий раніше Р. Мотцер, проаналізувавши

ЛЕКЦІЯ

матеріали Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, з'ясував, що віддалені результати лікування ІФН залежать від групи ризику пацієнта (рис. 2) [4].

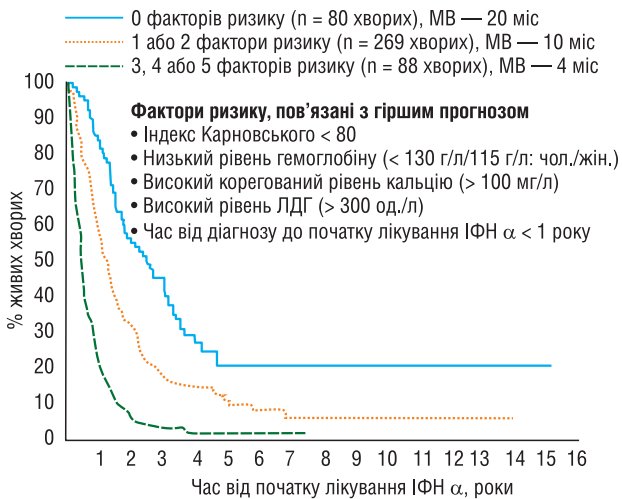


Рис. 2. Вживання хворих, які лікувалися ІФН, залежно від факторів ризику метастатичного НКР

Від середини 80-х рр. популярним засобом лікування НКР став інтерлейкін-2 (ІЛ-2), який є Т-клітинним ростовим фактором. Запропоновано кілька режимів його введення — у високих, низьких дозах, комбінацію з ІФН альфа. Знову ж, як і у випадку з ІФН, безпосередня ефективність ІТ ІЛ-2 була відносно невисокою (15–20%). Але після досягнення ефекту цей препарат (особливо в режимі високих доз) може тривало підтримувати його (описано чимало випадків багаторічних ремісій під впливом ІЛ-2 — приблизно 60% пацієнтів з повною регресією залишалися здоровими > 10 років) [6].

Незважаючи на відносні успіхи ІТ, НКР до початку цього тисячоліття вважався резистентним до медикаментозної терапії. Така оцінка почала змінюватися після запровадження в клініку так званих таргетних (англ. targeted — мішенева) препаратів. До останніх відносять медикаменти, дія яких спрямована на шляхи, процеси і фізіологічні особливості, що унікально пошкоджені в злякисних клітинах: поверхневі рецептори, ангиогенез, гени тощо.

З'ясовано, що розвиток НКР, який є високоваскуляризованою пухлиною, пов'язаний із підвищеною експресією VEGFR та EGFR, а також активацією шляхів, пов'язаних з m-TOR. У свою чергу інгібітори тирозинкінази (сунітиніб, сорафеніб) блокують внутрішньоклітинний домен VEGFR, а циркулюючий у сироватці VEGF можливо інактивувати специфічними антитілами (бевацизумаб). Перші повідомлення щодо результатів дослідження ефективності препаратів цілеспрямованої дії при НКР почали з'являтися лише після 2004 р. З того часу в клініку запроваджено кілька препаратів, які змінили ставлення до ефективності медикаментозної терапії НКР [5].

Сунітиніб (Sutent, «Pfizer») — це таблетований багатомішеневий інгібітор VEGFR та PDGFR. Типо-

вий режим застосування — по 50 мг щоденно (4 тиж лікування і 2 тиж перерви). Група Мотцера у 2006 р. повідомила результати 2 досліджень II фази [5]. У першому з них (63 пацієнти, у яких НКР прогресував під час ІТ) 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 складала 8,7 міс, а медіана виживання (МВ) — 16,4 міс. У другому дослідженні II фази ці результати підтверджено, що стало обґрунтованим застосування сунітинібу в пацієнтів, які раніше не отримували ІТ. На початку 2006 р. FDA (Food and Drug Administration, Адміністрація з реєстрації харчових продуктів і ліків США) дозволила застосування сунітинібу при НКР [7]. Результати великого рандомізованого дослідження III фази, у якому порівнювали ефективність ІТ ІФН альфа і сунітинібу, повідомлені на початку 2007 р. у найавторитетнішому з медичних часописів світу «The New England Journal of Medicine». В обох групах було по 375 хворих. Безпосередня ефективність лікування, за незалежною оцінкою, складала 39% у групі, яка отримувала сунітиніб проти 8% при застосуванні ІТ. Це трансформувалося в поліпшення показників часу до прогресування пухлини — 11 проти 5 міс відповідно (рис. 3), але дані щодо загального виживання тоді не аналізувалися [8]. Їх повідомили на щорічній конференції ASCO (American Society of Clinical Oncology, Американське товариство клінічної онкології) у 2008 р.

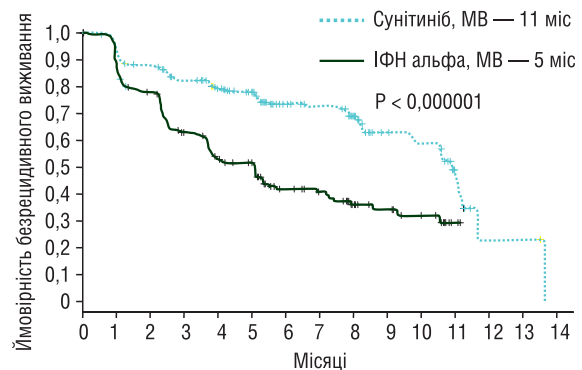


Рис. 3. Вживання без прогресування при застосуванні сунітинібу і ІФН альфа

У загальній групі відзначили тенденцію до тривалішого виживання пацієнтів у групі, яка отримувала сунітиніб — 26,4 проти 21,8 міс ($p = 0,051$) (рис. 4).

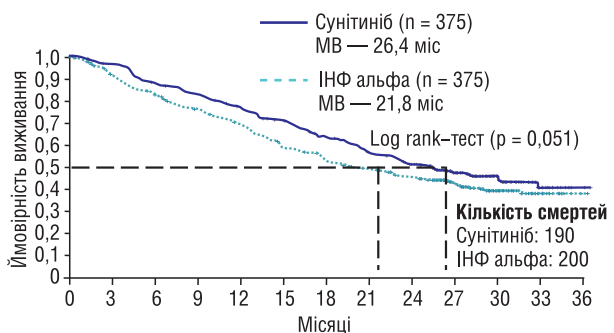


Рис. 4. Остаточні дані щодо загального виживання пацієнтів з НКР при застосуванні сунітинібу і ІФН альфа

Помірну різницю цих показників пояснювали тим, що після розвитку прогресування хворі продовжували лікування іншою групою препаратів (табл. 4) [9].

Таблиця 4
Подальше лікування хворих на НКР після прогресування на I лінії лікування

Подальше лікування	I лінія лікування	
	Сунітиніб (n = 323), n (%)	ІФН альфа (n = 359), n (%)
Будь-яке лікування після участі в дослідженні	182 (56)	213 (59)
Сунітиніб	36 (11)	117 (33)
Інші інгібітори VEGF	106 (33)	115 (32)
ІТ	63 (20)	47 (13)
Інгібітори m-TOR	28 (9)	16 (4)
ХТ	21 (6)	20 (6)

Тому дуже важливі для клініцистів результати отримано після того, як проаналізували виживання лише у тих хворих, які не отримували II лінії лікування. Це дало можливість довести значну різницю показників тривалого загального виживання при застосуванні сунітинібу порівняно з традиційною донедавна ІТ — медіана 28,1 проти 14,1 міс ($p = 0,0033$) (рис. 5).

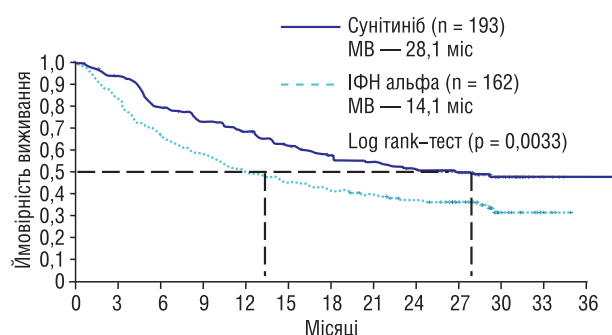


Рис. 5. Загальне виживання у хворих, які не отримували II лінії лікування

Сунітиніб підвищував показники виживання без прогресування в усіх прогностичних групах — медіана склала 14,8 міс при відсутності факторів ризику, 10,8 міс при наявності одного фактора і 8,0 міс в інших пацієнтів. Ще одним важливим для клініцистів спостереженням було те, що ефект лікування в дозі 50 і 37,5 мг був аналогічним [9]. Результати аналізу показників виживання залежно від групи ризику повідомляли на конференції ESMO (European Society for Medical Oncology, Європейське товариство медикаментозної онкології), що відбулася у вересні 2008 р. у Стокгольмі (табл. 5). На цій же конференції повідомлено, що якість життя пацієнтів під час лікування сунітинібом суттєво краща порівняно з ІФН-терапією. Таким чином, сунітиніб став першим препаратом, який поліпшив не лише час виживання до прогресування НКР, але й тривалість життя хворих взагалі (його медіана при метастатичному НКР складає понад 2 роки).

Таблиця 5
Медіана загального виживання у хворих, які отримували сунітиніб або ІФН альфа

Ризик	Частота серед хворих, %	МВ, міс	
		Сунітиніб	ІФН альфа
Сприятливий	37	МВ не досягнута	
Проміжний	56	20,7 (18,2–25,6)	15,4 (13,6–18,2)
Високий	7	5,3 (4,2–10,0)	4,0 (2,7–7,2)

Загалом побічні ефекти сунітинібу помірні, але слід відзначити артеріальну гіпертензію, долонно-підшовний синдром (hand-foot syndrome) та діарею, III–IV ст. яких виявляють достовірно частіше, ніж при ІТ — у 8,0; 5,0 і 5,0% пацієнтів відповідно. Саме 2 перших ускладнення найчастіше стають підставою для припинення лікування [7].

На конференції ASCO 2008 р. Patel зі співавторами повідомили, що ефект сунітинібу залежить від концентрації HIF перед лікуванням. Ефективність складала 15% у хворих без експресії HIF-2-альфа, 27% — при низькій і 92% — при високій експресії. Безрецидивне виживання було тривалішим у хворих, у яких HIF-2-альфа визначався, порівняно з тими, в кого його рівні були нижчими за чутливість методів визначення [10].

Сорафеніб (Nexavar, «Bayer»), так само як сунітиніб, є таблетованим багатомішеневим інгібітором VEGFR та PDGFR, а крім того пригнічує білок Raf-1. Застосовується у дозі по 400 мг 2 рази на добу (без інтервалів у лікуванні). Оцінку ефективності сорафенібу проводили в дослідженні II фази, яке мало оригінальний дизайн, так зване рандомізоване дослідження припинення терапії (RDT; нині це загальноприйнятий спосіб оцінки ефективності препаратів спрямованої дії при НКР). Дизайн RDT включає збагачувальний (початковий, підготовчий) період, під час якого всі пацієнти приймають досліджуваний препарат. Пацієнти, що кваліфікувалися як ті, у яких відзначалася стабілізація захворювання, після 12 тиж лікування були рандомізовані на групу досліджуваного препарату та групу плацебо. Теоретично процес збагачення знижує гетерогенність рандомізованої популяції, забезпечуючи підвищення статистичної достовірності з використанням меншої кількості пацієнтів. На конференції ASCO у 2005 р. повідомили, що показник медіани часу до прогресування в групі, яка отримувала сорафеніб, був достовірно кращим, ніж у групі плацебо — 24 і 6 тиж відповідно ($p = 0,0087$). Це стало підставою для FDA зареєструвати наприкінці 2005 р. сорафеніб для лікування НКР.

На початку 2007 р. були опубліковані результати великого рандомізованого дослідження (TARGET — Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial), у якому брали участь й українські онкологи та онкоурологи. Вивчали ефективність препарату в II лінії терапії у хворих на світлоклітинний НКР ($n = 903$) з низьким або проміжним ризиком за критеріями Мотцера. Вже при першому аналізі з'ясувалося, що сорафеніб є ефективним засобом у хворих, які раніше лікувалися, на НКР — медіана часу без прогресування склала 5,5 проти 2,8 міс у групі плацебо ($p < 0,000001$). Тому визнано неетичним продовження спостереження за групою плацебо — всі хворі почали отримувати сорафеніб. МВ склала 19,3 проти 15,9 міс відповідно ($p = 0,02$). Нині сорафеніб входить до більшості рекомендацій

ЛЕКЦІЯ

як засіб для II лінії лікування НКР, що спрогресував після IT [11].

Пряме порівняння двох найпопулярніших при НКР інгібіторів тирозинкінази проводили лише ретроспективно у невеликому дослідженні (53 пацієнти) при несвітлоклітинному НКР. При застосуванні сунітинібу було досягнуто кращих показників виживання без прогресування — 11,9 проти 5,1 міс ($p < 0,001$). Але складається враження, що сунітиніб має дещо вищу токсичність. У деяких дослідженнях з'ясовано, що при прогресуванні можна переходити з одного препарату на інший і цим досягати помірного ефекту [7].

Досліджують ще кілька інгібіторів тирозинкіназ, які відрізняються впливом на різні мішені (табл. 6). Усі препарати впливають на кілька мішеней, що підвищує їх активність, але може впливати і на токсичність [5].

Таблиця 6

Антитирозинкіназна активність різних засобів

Мішень	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	—	—	Не досліджували	Не досліджували
PDGFR-β	39	—	57	580	1100	84
Raf	—	91	6	3600	—	—
c-Kit	1	8	68	730	> 20 000	74
FLT3	8	—	58	—	Не досліджували	—
EGFR	> 10 000	> 3000	>10 000	> 10 000	500	—
RET	224	59	47	—	130	—

Бевацизумаб (Avastin, Roche) — рекомбінантне гіперхимерне (гуманізоване, наближене до людського) МкАТ, що селективно зв'язується з VEGFR. Застосовується парентерально (типові дози — 5–10 мг/кг кожні 2 тиж). Широковідомі клінічні дослідження цього препарату, які дали можливість включити його до стандартних протоколів I і II ліній лікування раку товстої кишки, легені, молочної залози. У дослідженнях II фази було з'ясовано, що бевацизумаб (зокрема у дозі 10 мг/кг) сповільнює прогресування НКР і є відносно безпечним засобом. На конференціях ASCO 2007–2008 рр. повідомляли результати великого (649 хворих) рандомізованого дослідження III фази AVOREN, у якому порівнювали ефективність ІФН-терапії та комбінованої терапії (ІФН альфа-2а з бевацизумабом у дозі 10 мг/кг). З'ясовано, що комбінована терапія суттєво подовжувала МВ без прогресування — від 5,4 до 10,2 міс. Крім того, значно (31,4 проти 12,8%) підвищувалася частота відповіді пухлини на лікування. Значної токсичності лікування не відзначали, а зниження дози ІФН у комбінованій терапії не впливало на ефект лікування. Показники виживання планують проаналізувати наприкінці 2008 р. Подібне дослідження виконують американські онкологи (CALGB 90206), але застосовується ІФН альфа-2b. У грудні 2007 р. бевацизумаб у комбінації з ІФН схва-

лений у Європі як перша лінія при НКР. За деякими даними побічні ефекти при лікуванні бевацизумабом менш виражені, а їх лікування не таке дороге, як при застосуванні інгібіторів тирозинкінази [12].

Темзіролімус (Torisel, Wyeth Pharmaceuticals) — це парентеральний засіб, механізмом дії якого є блокада білка m-TOR, який бере участь у багатьох клітинних процесах, у тому числі і ангіогенезі. У 2004 р. у дослідженні II фази було доведено ефективність темзіролімуса при НКР (до того ж у пацієнтів з несприятливим прогнозом за критеріями Мотцера вона була суттєво вищою від тієї, що мала місце в історичному контролі) і обрано його оптимальну дозу — 25 мг внутрішньовенно щотижня. На початку 2007 р. опубліковано результати великого рандомізованого дослідження III фази, в якому брали участь і українські онкологи (а проф. Володимир Лісовий є серед авторів названої статті). Лікували понад 600 пацієнтів — усі з несприятливим прогнозом за Мотцером (теоретично припускається, що для цієї групи особливо важливим механізмом прогресування є m-TOR). Проаналізовано результати лікування трьох паралельних груп — монотерапія ІФН альфа (3 рази на тиждень з ескалацією дози до 18 млн од.), темзіролімус (по 25 мг щотижня) і комбінація обох препаратів (6 млн од. 3 рази на тиждень і 15 мг щотижня). Медіана тривалості життя хворих склала 7,3 міс, 10,9 міс і 8,4 міс відповідно. Ефективність комбінованого режиму не відрізнялася від такої при монотерапії ІФН (вважають, що через занижену дозу темзіролімусу в комбінації), а темзіролімус став (разом з сунітинібом) одним з перших препаратів, ефективність якого в I лінії лікування НКР перевищила ефективність ІФН-терапії. Це було підставою для реєстрації препарату у 2007 р. у США та Західній Європі (в Україні на кінець 2008 р. препарат не зареєстровано) [13].

Еверолімус (RAD-001, Novartis) — таблетований препарат, який був початково запропонований як засіб профілактики відторгнення трансплантата в нефрології (під торговою назвою Certican), а згодом було виявлено його ефективність в експериментальній профілактиці рестенозу (засіб медикаментозного покриття коронарних стентів). Донедавна невирішеною проблемою було лікування пацієнтів із прогресуванням захворювання під час лікування таргетними препаратами, що впливають на VEGFR (сунітиніб, сорафеніб, бевацизумаб). На конференції ASCO у 2008 р. повідомлено результати подвійного сліпого рандомізованого дослідження, в якому вивчали ефективність еверолімуса (10 мг щодня). Медіана часу до прогресування хвороби було достовірно тривалішою в групі, що приймала еверолімус — 4,0 міс проти 1,9 міс [9]. Виражена ефективність препарату призвела до передчасного закриття дослідження — абсолютна більшість хворих, які приймали плацебо, були переведені на лікування еверолімусом. Унаслідок цього не вдалося зареєструвати різницю показників загально-

го виживання. Поки що еверолімус офіційно не зареєстрований як засіб для лікування при НКР [14].

У цілому на кінець 2008 р. при виборі методу медикаментозного лікування при метастатичному НКР рекомендують враховувати гістологічний підтип пухлини, групу ризику за Мотцером, попереднє лікування (табл. 7).

Деякі не вирішені питання медикаментозної терапії при НКР

Циторедуктивна нефректомія. Дуже важливою з практичної точки зору є проблема доцільності нефректомії при метастатичному НКР. Загальновідомо, що так звані циторедуктивні оперативні втручання мають обмежене значення в онкології (крім раку яєчника, при якому це стандартний підхід до лікування). Тому результати великих рандомізованих клінічних досліджень двох авторитетних груп американських та європейських онкологів SWOG 8949 та EORTC 30947, опубліковані у 2001 р., стали основою для зміни стандартів лікування при занедбаному НКР. Було з'ясовано, що циторедуктивна нефректомія, після якої проводилася ІФН-терапія значно поліпшує загальне виживання порівняно з групою, в якій хворі отримували лише консервативне лікування, — МВ склала 13,6 міс проти 7,8 міс відповідно. Отже, циторедуктивну нефректомію (а при можливості видалення й інших солітарних метастазів) повинні проводити хворим з відносно низьким ступенем ризику за критеріями Мотцера, якщо після операції планується принаймні ІФН-терапія [2–4]. Мабуть, інгібітори тирозинкінази (сунітиніб, сорафеніб) будуть ще ефективнішими у хворих зі зменшеною сумарною пухлинною масою, але це питання цілеспрямовано не вивчали.

Комбінована терапія. У деяких дослідженнях вивчали комбінацію препаратів цілеспрямованої дії з ІТ. Результати не завжди відповідали очікуванням: якщо комбінація бевацизумабу з ІФН була ефективнішою, ніж ІТ, комбінація темзиролімуса з ІФН була менш ефективною, ніж монотерапія темзиролімусом. Цю проблему продовжують активно досліджувати. В цілому комбінації таргетних препаратів умовно розділяють на 2 групи: так звані вертикальні (препарат, який діє поза клітиною (наприклад бевацизумаб), і засіб з внутрішньоклітинним ефектом — сунітиніб, сорафеніб чи темзиролімус) та горизонтальні комбінації (обидва препарати діють на одному рівні — сунітиніб чи сорафеніб + темзиролімус). Зокрема, очікується повідомлення результатів щодо ефективності таких комбінацій: сунітиніб + беваци-

зумаб; сорафеніб + бевацизумаб; темзиролімус + бевацизумаб; темзиролімус + сорафеніб; темзиролімус + сорафеніб + бевацизумаб.

Ад'ювантна терапія. Успіхи паліативної медикаментозної терапії для багатьох типів пухлин (рак молочної залози, товстої кишки, яєчника, яєчка) невдовзі трансформувалися в ефективне застосування медикаментів після радикальних оперативних втручань — ад'ювантна медикаментозна терапія є нині стандартом лікування при низці поширених злоякісних процесів. Проте дотепер жоден із методів медикаментозного лікування не продемонстрував впливу на безрецидивну або загальне виживання після радикального оперативного втручання з приводу НКР (у тому числі ІЛ-2, ІФН, різні вакцини, а тим більше гормональні засоби в високим дозах). Через те групою порівняння у клінічних дослідженнях залишається група, яка приймає плацебо. У цей час тривають кілька досліджень, присвячених ад'ювантній терапії при НКР: **ASSURE** (сунітиніб проти сорафенібу проти плацебо); **SORCE** (сорафеніб упродовж 1 року проти сорафенібу упродовж 3 років проти плацебо); **ARISER** (сG250 проти плацебо).

Таким чином, світлоклітинний РН поступово переходить у групу пухлин, при яких навіть у занедбаному стані можна досягнути суттєвого подовження тривалості життя і підтримання його якості. Це стало можливим завдяки все ширшому застосуванню в клінічній практиці таргетних препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 2005–2006. Бюл нац канцер-реєстру України. Київ, 2007; (8): 49–50.
2. **Garcia JA, Rini BI.** Recent progress in the management of advanced renal cell carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2007; **57**: 112–25.
3. **Richie JP, Jonasch E, Kantoff PW.** Chapter 94. Renal Cell Carcinoma. In *Holland-Frei Cancer Medicine*. 7th Ed. BC Decker Inc, 2006: 1530–8.
4. **Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al.** Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 289–96.
5. **Motzer RJ, Bukowski RM.** Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 5601–8.
6. **Wagstaff J.** Renal cell cancer: is immunotherapy dead? *Ann Oncol* 2007; **18** (Suppl 9): ix94–ix7.
7. **Chow LQM, Eckhardt SG.** Sunitinib: From rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 884–96.
8. **Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al.** Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; **356**: 115–24.
9. **Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al.** Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alfa as first-line treatment

Таблиця 7

Алгоритм медикаментозного лікування при метастатичному НКР

Лінія терапії	Особливості хворих	Лікування	Рівень доказовості
I лінія Світлоклітинний	Сприятлива група ризику	Сунітиніб / ІЛ-2 / бевацизумаб + ІФН	1
	Несприятлива група ризику	Темзиролімус	1
II лінія Світлоклітинний	Попередньо ІЛ-2 або ІФН	Сорафеніб	1
		Сунітиніб	2
	Попередньо сунітиніб або сорафеніб	Перехід на інший препарат	3
		Попередньо бевацизумаб або темзиролімус	Сунітиніб
Несвітлоклітинний		Темзиролімус	1
		Сунітиніб або сорафеніб	3

ЛЕКЦИЯ

of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Presented at: 2008 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago, IL, May 30–June 3, 2008.

10. **Patel PH, Chadalavada RS, Ishill NM, et al.** Hypoxia-inducible factor (HIF) 1 α and 2 α 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.

11. **Escudier B, Eisen T, Stadler W, et al.** Sorafenib in advanced clear-cell renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; **356**: 125–34.

12. **Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al.** Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; **370**: 2103–11.

13. **Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al.** Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; **356**: 2271–81.

14. **Motzer RJ, 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.

Адреса для листування:

Шпарик Я.В.

79031, Львів, вул. Гашека, 2А

Львівський державний онкологічний

регіональний лікувально-діагностичний центр

E-mail: yshparyk@ukr.net