

Особенности ответа на ингибитор тирозинкиназы различных гистологических типов рака почки (обзор)

А.Д. Каприн, А.А. Костин, В.В. Алексеев, А.Ю. Варакина
Кафедра урологии с курсом онкоурологии ФПК МР РУДН, Москва

Контакты: Андрей Александрович Костин andocrey@mail.ru

Статья посвящена результатам клинического исследования пациентов с распространенным почечно-клеточным раком различных гистологических типов, у которых предшествующая системная терапия не дала результата. В рамках исследования изучался ответ различных гистологических типов рака почки на терапию ингибиторами тирозинкиназы, в частности на сорафениб. Как убедительно показывают полученные данные, полной или частичной ремиссии удалось добиться в основном у пациентов со светлоклеточным вариантом почечно-клеточного рака.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, ингибиторы тирозинкиназы

The specific features of a response to a tyrosine kinase inhibitor against different histological types of kidney cancer (a review)

A.D. Kaprin, A.A. Kostin, V.V. Alekseev, A.Yu. Varakina

Department of Urology with a Course of Oncourology, People's Friendship University of Russia, Moscow

The paper deals with the results of a clinical trial covering patients with disseminated renal cell carcinoma of different histological types, who had no benefits from previous systemic therapy. The response of different histological types of kidney cancer to therapy with tyrosine kinase inhibitors, to sorafenib in particular, was studied within the trial. The findings strongly suggest that mainly patients with clear-cell renal cell carcinoma could achieve complete or partial remission.

Key words: renal cell carcinoma, tyrosine kinase inhibitors

Введение

Рак почки (РП) — одно из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний. По статистике он встречается в 3% случаев злокачественных новообразований и занимает 10-е место по уровню заболеваемости среди взрослых. Ежегодно в мире регистрируется около 190 тыс. новых случаев РП и около 90 тыс. смертей от этого заболевания. Средний возраст больных составляет 62 года, средний возраст умерших — 66 лет. РП — заболевание, более характерное для мужчин, и встречается у них почти в 2 раза чаще.

Продолжительность жизни пациентов с прогрессией опухоли после первичного лечения или метастазами РП составляет около 12 мес, а 5-летняя выживаемость достигает всего лишь 5%.

По современным данным, РП представляет собой полиэтиологическое заболевание. На его возникновение и развитие оказывают влияние самые разные факторы: генетические, гормональные, химические, лучевые, иммунологические и др.

В основе традиционных классификаций РП лежат особенности морфологии клетки и клеточного ядра. Современные классификации учитывают данные морфологических, цитогенетических и молекулярных исследований и выделяют 5 видов РП:

- светлоклеточный — 60–85%;
- хромофильный (папиллярный) — 7–14%;

- хромофобный — 4–10%;
- онкоцитарный — 2–5%;
- рак собирательных протоков — 1–2%.

За последние 10 лет накопилось много новых данных, позволяющих понять генетические и молекулярные механизмы канцерогенеза. Был обнаружен супрессор опухоли — ген *VHL* и оценена его роль в семейных и спорадических случаях светлоклеточного РП. Помимо этого, была показана роль ангиогенеза в росте и метастазировании солидных опухолей. Стало известно, что ангиогенез при светлоклеточном РП стимулируется сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF), тромбоцитарным ростовым фактором (PDGF), трансформирующим ростовым фактором альфа (TGF-альфа) и многими другими факторами, которые выделяются под действием активируемого гипоксией фактора транскрипции (HIF-1-альфа). Терапия, направленная на VEGF, его рецептор (VEGFR) и многие другие элементы этого каскада, влияет на ангиогенез и приводит к уменьшению опухоли (рис. 1). Одним из препаратов такой терапии, называемой также таргетной (от англ. *target* — цель), является сорафениб (нексавар), пероральный ингибитор мультикиназ с антипролиферативной и антиангиогенной активностью, прицельно воздействующий как на опухолевые клетки, так и на сосудистую сеть опухоли.

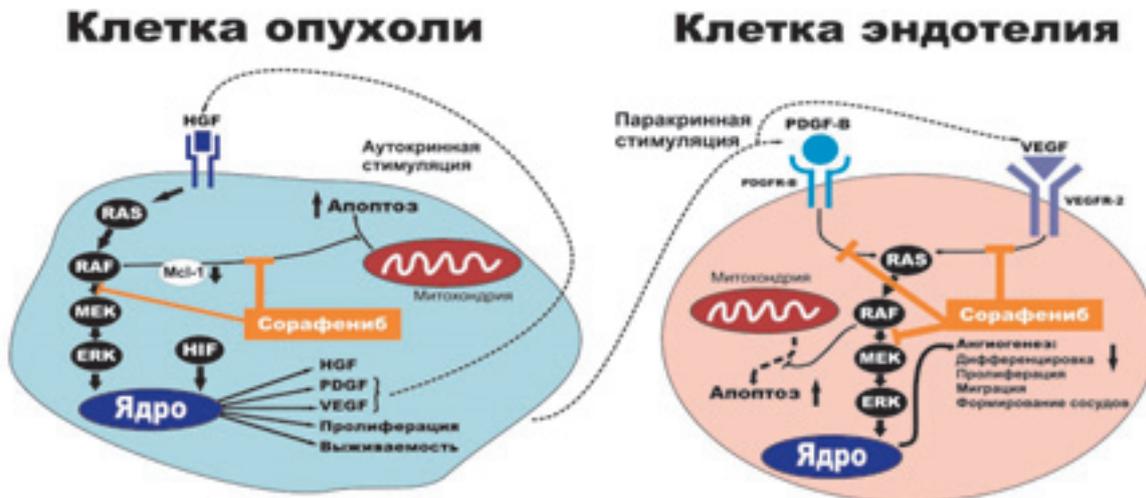


Рис. 1. Механизм действия ингибиторов тирозинкиназы

Цель данного реферативного обзора — оценить эффективность и безопасность сорафениба у пациентов с различными гистологическими типами РП.

Материалы и методы

В основе данного исследования лежит предположение о том, что различные гистологические типы РП могут по-разному отвечать на ингибиторы тирозинкиназы, в частности на сорафениб.

EU-ARCCS (The European patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Study) — широкодоступное открытое исследование, проводившееся в 11 странах Европы и включающее 1150 пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР) различных гистологических типов, у которых предшествующая системная терапия не дала результата (рис. 2).



Рис. 2. Распределение пациентов по гистологическим типам

Критериями выбора являлись:

- прогрессирующий распространенный ПКР;
- один или более ранее безуспешных курсов системной терапии либо неадекватное лечение цитокинами;
- индекс по шкале ECOG 0–2;
- ожидаемая продолжительность жизни более 2 мес;
- бессимптомные метастазы в мозг.

Пациенты принимали сорафениб в дозе 400 мг дважды в день. Все пациенты (n = 1150) были разделе-

ны на 4 группы в зависимости от гистологического типа опухоли: светлоклеточный (n = 909; 79%), папиллярный (n = 112; 10%), саркоматоидный (n = 53; 5%) и другие типы (n = 76; 6%).

Оценка опухоли и радиологическая диагностика проводились не менее чем за 28 дней перед началом терапии сорафенибом, затем в сроки, установленные местными стандартами здравоохранения, но не реже чем 1 раз в 3 мес.

Результаты

Наиболее частыми гистологическими типами, наблюдаемыми в этом исследовании, были светлоклеточный (79%), папиллярный (10%) и саркоматоидный (5%) (табл. 1). Большинство исходных характеристик были схожи во всех 3 группах, при этом пациенты с саркоматоидной гистологией были моложе и имели более плохой прогноз с ECOG PS > 0.

Частота нежелательных явлений была схожа во всех группах и в каждой группе в отдельности. Наиболее частыми нежелательными явлениями были кожные реакции конечностей, слабость и диарея (табл. 2, рис. 3).

Нежелательные явления, требующие немедленного лечения, серьезные осложнения были схожи в общей популяции и по подгруппам (табл. 3). В результате серьезных нежелательных явлений летальных исходов зарегистрировано не было.

Средняя выживаемость без прогрессии для всей популяции равнялась 6,6 мес (95%). Она была выше у пациентов со светлоклеточной гистологией, чем у пациентов с папиллярной и саркоматоидной гистологией. Подгруппа с признаками саркоматоидной гистологической картины имела самую низкую беспрогрессивную выживаемость из всех 3 групп.

Длительность полной ремиссии (≥ 8 нед) по 3 группам была такой же, как и во всей популяции.

Таблица 1. Исходные характеристики наблюдаемых

Параметр	Общее число, пациентов, n = 1150	Светлоклеточный тип, n = 909	Папиллярный тип, n = 112	Саркоматоидный тип, n = 53
Женщины, n (%)	292 (25)	228 (25)	29 (26)	8 (15)
Средний возраст, лет (пределы)	62 (18–84)	62 (20–84)	59 (18–84)	57 (30–82)
Возраст ≥ 70 лет, n (%)	267 (23)	221 (24)	27 (24)	7 (13)
ECOG PS, n (%)				
Не оценивался	5 (< 1)	5 (< 1)	0 (0)	0 (0)
0	460 (40)	377 (41)	46 (41)	10 (19)
1	516 (45)	404 (44)	47 (42)	31 (58)
2	169 (15)	123 (14)	19 (17)	12 (23)
Предшествующая нефрэктомия, n (%)	1020 (89)	797 (88)	105 (94)	51 (96)

Таблица 2. Нежелательные явления III и IV стадий

Нежелательное явление	Общее число пациентов, n = 1145 (%)	Светлоклеточный тип, n = 904 (%)	Папиллярный тип, n = 112 (%)	Саркоматоидный тип, n = 53 (%)
Любое	507 (44)	415 (46)	46 (41)	17 (32)
Кожные реакции стоп и кистей	149 (13)	119 (13)	19 (17)	8 (15)
Утомляемость	81 (7)	69 (8)	6 (5)	5 (9)
Диарея	84 (7)	71 (8)	7 (6)	2 (4)
Анорексия	33 (3)	22 (2)	4 (4)	4 (8)
Гипертензия	70 (6)	62 (7)	5 (4)	0 (0)
Сыпь	60 (5)	49 (5)	4 (4)	3 (6)

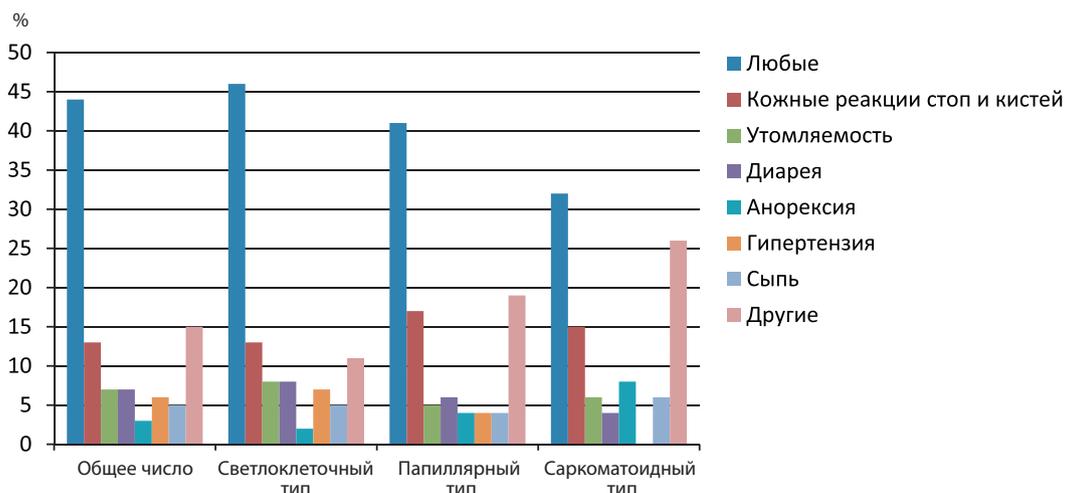


Рис. 3. Нежелательные явления в зависимости от типа ПКР

Таблица 3. Серьезные нежелательные явления

Нежелательное явление	Общее число пациентов, n = 1145 (%)	Светлоклеточный тип, n = 904 (%)	Папиллярный тип, n = 112 (%)	Саркоматоидный тип, n = 53 (%)
Любые	170 (15)	141 (16)	12 (11)	4 (8)
Утомляемость	14 (1)	11 (1)	2 (2)	0 (0)
Сыпь	14 (1)	11 (1)	1 (1)	1 (2)
Ишемия/инфаркт миокарда	10 (1)	9 (1)	0 (0)	1 (1)
Гипертензия	6 (1)	6 (1)	0 (0)	0 (0)
Лихорадка	8 (1)	6 (1)	1 (2)	0 (0)
Боль: абдоминальная, неуточненная	4 (< 1)	2 (< 1)	2 (2)	0 (0)
Нейропатия: моторная	3 (< 1)	2 (< 1)	0 (0)	1 (2)

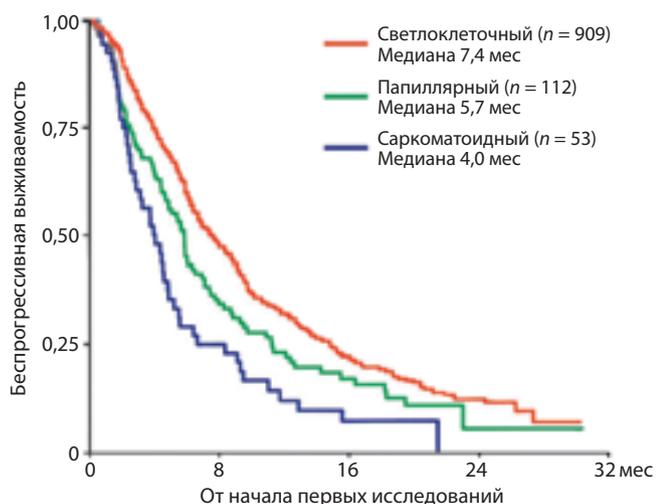


Рис. 4. Беспрогрессивная выживаемость у пациентов со светлоклеточным типом опухоли в сравнении с саркоматоидным и папиллярным типами

Число пациентов, у которых удалось добиться полной или частичной ремиссии при лечении сорафенибом, было большим в группе больных со светлоклеточной гистологией по сравнению с другими гистологическими группами (табл. 4, рис. 5).

Выводы

- Терапия сорафенибом хорошо переносилась, состояние пациентов с распространенным ПКР улучшилось в результате лечения независимо от гистологической картины.
- Пациенты с саркоматоидным типом ПКР были моложе, но имели более низкую беспрогрессивную выживаемость, что скорее всего связано с худшим ECOG PS по сравнению с пациентами, имевшими светлоклеточный или папиллярный гистологический тип.
- Полной или частичной ремиссии удалось добиться в основном у пациентов со светлоклеточной

Таблица 4. Оценка ответа

Результат терапии	Общее число пациентов, n = 1048 (%)	Светлоклеточный тип, n = 836	Папиллярный тип, n = 101	Саркоматоидный тип, n = 48
ПР + ЧР	46 (4,4)	43 (5,1)	1 (1,0)	0 (0)
ПР + ЧР/ неподтвержденная ЧР	182 (17,4)	168 (20,1)	5 (5,0)	2 (4,2)
Стабилизация заболевания	765 (73,0)	594 (71,1)	86 (85,1)	41 (85,4)
Прогрессирование заболевания	101 (9,6)	74 (8,9)	10 (9,9)	5 (10,4)
Длительность ПР ≥ 8 нед	895 (85,4)	726 (86,8)	83 (82,2)	39 (81,3)
Длительность ПР ≥ 12 нед	815 (77,8)	669 (80,0)	74 (73,3)	30 (62,5)

Примечание. ПР — полная ремиссия, ЧР — частичная ремиссия.

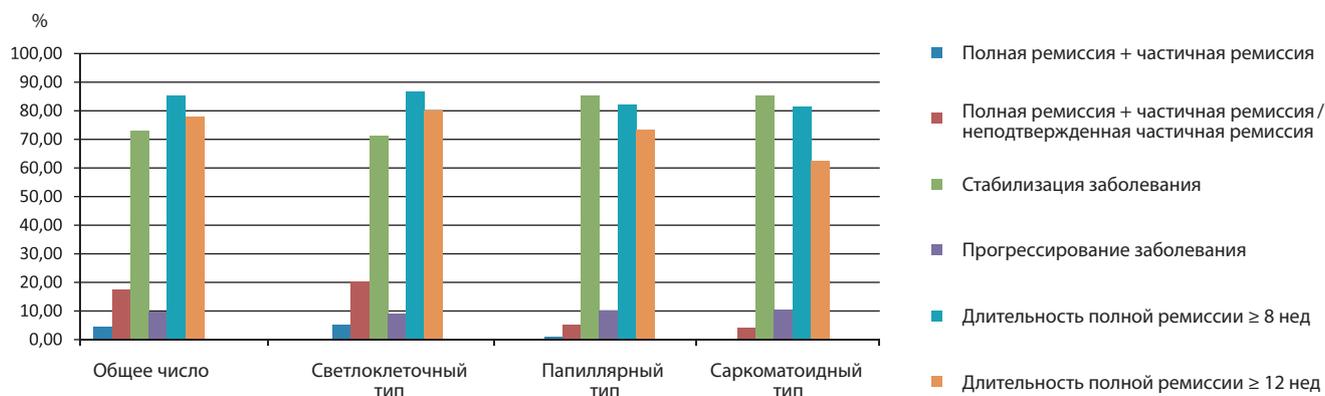


Рис. 5. Оценка ответа

гистологией, беспрогрессивная выживаемость в этой группе была также больше, чем в других группах.

• Лечение сорафенибом в этом исследовании продемонстрировало клинически управляемый профиль безопасности по всем гистологическим группам и в общей популяции пациентов.

• Результаты этого открытого исследования в реальной практике подтверждают полученные ранее данные по гистологическим подтипам и демонстрируют, что лечение сорафенибом имеет широкий профиль, помогая пациентам с разным типом ПКР.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Chowdhury S., Choueiri T.K. Recent advances in the systemic treatment of metastatic papillary renal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9(3):373–9.
2. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3312–8.
3. Choueiri T.K., Plantade A., Elson P. et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(1):127–31.

4. Porta C., Bracarda J., Beck J. et al. Efficacy and safety of sorafenib in elderly patients: results from a large open-label, non-comparative phase III study in European patients with advanced RCC (EU-ARCCS). *Ann Oncol* 2008;19 (suppl 8):193.
5. Wilhelm S.M., Carter C., Tang L. et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral ... in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64:7099–109.
6. Avila M.A., Berasain C., Sangro B., Prieto J. New therapies for hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2006;25:3866–84.
7. Liu L., Cao Y., Chen C. et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits

- tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res* 2006;66:11851–8.
8. Semela D., Dufour J.F. et al. Angiogenesis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004;41:864–80.
9. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3312–8.
10. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356:125–34.