



ФГУМНИОИ
им. П.А. Герцена
МЗСР РФ,
кафедра урологии
с курсом
онкоурологии
ФПКМР РУДН

Роль эверолимуса в лечении метастатического почечно-клеточного рака

Д.м.н., проф. Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, к.м.н. А.С. КАЛПИНСКИЙ

Развитие резистентности к лечению ингибиторами тирозинкиназ у больных метастатическим почечно-клеточным раком обуславливает поиск альтернативных патогенетических путей воздействия на опухоль и новых эффективных препаратов. Один из таких препаратов – эверолимус, относящийся к группе ингибиторов mTOR. Результаты исследований II–III фазы демонстрируют эффективность, хорошую переносимость и безопасность применения эверолимуса, который является первым и единственным на сегодняшний день зарегистрированным препаратом для лечения больных метастатическим ПКР при неэффективности терапии ингибиторами тирозинкиназ.

Почечно-клеточный рак (ПКР) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии, занимая 3-е место по распространенности среди злокачественных новообразований мочеполовой системы после опухолей предстательной железы и мочевого пузыря [1–4]. В 2009 г. в России зарегистрировали 18 328 больных ПКР, при этом смертность от ПКР достигла 8586 человек. По темпам прироста онкологической заболеваемости в России ПКР устойчиво занимает второе место после рака предстательной железы (34,8%) [5].

Первым и основным этапом лечения ПКР начальных стадий является хирургическое вмешательство, позволяющее излечить большинство больных. При первичном обращении у большинства больных (50–60%) диагностируют локализованный ПКР, впоследствии у 20–40% из них выявляют метастазы. Возможно-

сти хирургического подхода при диссеминированном ПКР крайне ограничены. Лишь у части пациентов удается добиться продления жизни за счет хирургического удаления солитарных метастазов, выявляемых в отдаленные сроки после нефрэктомии. После радикальной операции 5-летняя выживаемость этого небольшого контингента больных может достигать 23%. До недавнего времени метастатический ПКР (МПКР) рассматривали как заболевание с плохим прогнозом, и при наличии резистентности опухоли к лучевой, химио- и гормонотерапии лечение пациентов ограничивалось применением цитокинов (интерферон, интерлейкин-2) [1, 6–10].

В настоящее время в арсенале онкологов и урологов появились 6 новых препаратов для лечения МПКР, относящихся к группе ингибиторов тирозинкиназ и ангиогенеза: бевацизумаб (Авастин), сунитиниб (Сутент), сорафениб

(Нексавар), темсиролимус (Торисел), эверолимус (Афинитор), pazopanib (Вотриент) [11–15].

Большинство этих препаратов действуют через управляемый гипоксией путь, включающий фактор, индуцированный гипоксией HIF (hypoxia-inducible factor), а также сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF (vascular endothelial growth factor). Патогенез светлоклеточного ПКР в 65% случаев связан с утратой гена-супрессора von Hippel-Lindau (VHL), что приводит к активации управляемого гипоксией пути и накоплению фактора, индуцированного гипоксией HIF, гиперэкспрессии различных факторов роста и их рецепторов, в первую очередь сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF, а также тромбоцитарного фактора роста PDGF (platelet-derived growth factor) и трансформирующего фактора роста TGF- α и - β (transforming growth factor), которые активируют расположенные вблизи опухолевой ткани клетки эндотелия, формирующие новую сосудистую сеть (рис. 1). Рост сосудов приводит к увеличению поступления в опухолевую ткань кислорода и питательных веществ, что стимулирует прогрессирование опухоли [17–20].

Таргетные препараты, действующие через описанные выше метаболические пути, обладают устойчивым клиническим эффектом в лечении больных распространенным ПКР. Однако до сих пор остается нерешенным вопрос о продолжении лечения пациентов при неэффективности тера-



пии ингибиторами тирозинкиназ. Резистентность, развивающаяся при длительном использовании препаратов, действующих через HIF/VEGF-путь, обусловила поиск альтернативных патогенетических путей. Одним из них является путь mTOR (mammalian target of rapamycin), который вовлечен в патогенез многих типов рака, в том числе и метастатического ПКР [21, 22].

Путь mTOR участвует в ангиогенезе и опосредуется через PI-3-киназу (phosphatidylinositol-3-kinase). mTOR регулирует трансляцию двух белков: 4EВР1-связывающего белка (eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein) и S6K1-рибосомной киназы (ribosomal S6 kinase 1), что приводит к увеличению уровня специфических белков, участвующих в процессах роста и пролиферации клеток, ангиогенезе и клеточном метаболизме. Сигнальный путь mTOR представлен как в клетках опухоли, так и в клетках эндотелия сосудов. mTOR стимулирует ангиогенез при ПКР путем регуляции VEGF, который способствует пролиферации эндотелиальных клеток через активацию Akt сывороточных/треониновых киназ и антиапоптозных механизмов (рис. 2). Активность mTOR подавляется комплексом белков TSC1 и TSC2 (tuberous sclerosis complex). mTOR способен ингибировать PI-3/Akt-путь [21, 23–26].

Существуют несколько механизмов, обуславливающих эффективность ингибиторов mTOR при лечении ПКР. К ним относят активацию Akt или S6K1, гиперэкспрессию фактора IGF-1 и рецептора фактора IGF-1, нарушение регуляции гена опухолевой супрессии PTEN (нарушение экспрессии гена PTEN относят к негативным прогностическим факторам опухолево-специфической выживаемости больных метастатическим ПКР), потерю комплекса TSC1/TSC2 (наблюдается у 40% VHL-/- спорадического ПКР), а также потерю VHL (регистрируется у 75% больных ПКР) [24]. Эверолимус (RAD001, Афинитор) – пероральный препарат, от-

носящийся к группе ингибиторов mTOR. Эверолимус – аналог рапамицина, выделенного из бактерий *Streptomyces hygroscopicus* и обладающего иммуносупрессивной, противомикробной и противоопухолевой активностью. Мишень рапамицина у млекопитающих – mTOR – представляет собой серин-треониновую протеинкиназу, исследование которой проводили, изучая рапамицин. Первоначально эверолимус был зарегистрирован как иммунодепрессант и использовался для профилактики отторжения пересаженных органов [16, 27].

Эффективность, переносимость и безопасность эверолимуса изучали в клинических исследованиях I фазы у больных различными солидными опухолями. Препарат применяли перорально в диапазоне доз 20, 30, 50 и 70 мг в неделю или 5, 10 мг в день [28–30].

J. Яс и соавт. одни из первых представили многообещающие результаты клинического исследования II фазы, в котором препарат эверолимус продемонстрировал противоопухолевую эффективность у пациентов с МПКР, ранее получавших терапию ингибиторами тирозинкиназ (сорафениб, сунитиниб или оба препарата) в дозе 10 мг перорально ежедневно. В 2008 г. исследователи представили обновленные данные, согласно которым частичный ответ наблюдали у 3 (16%) пациентов, стабилизацию более 3 месяцев зарегистрировали у 14 (74%) больных; медиана выживаемости без прогрессирования для больных, принимавших эверолимус, составила 5,5 мес. (1–12 мес.), а медиана общей выживаемости – 8 мес. (1–14 мес.). Наиболее часто встречающиеся неблагоприятные явления I/II степени тяжести включали: гипертриглицеридемию (73%), гипергликемию (59%), гиперхолестеринемию (64%), стоматит (45%), сыпь (32%), тошноту (27%) и диарею (18%). К побочным эффектам III/IV степени тяжести относили пневмонит, наблюдавшийся у 27% больных [31–32].

Получив обнадеживающие данные по эффективности, безопасности и хорошей переносимости

Существуют несколько механизмов, обуславливающих эффективность ингибиторов mTOR при лечении ПКР. К ним относят активацию Akt или S6K1, гиперэкспрессию фактора IGF-1 и рецептора фактора IGF-1, нарушение регуляции гена опухолевой супрессии PTEN (нарушение экспрессии гена PTEN относят к негативным прогностическим факторам опухолево-специфической выживаемости больных метастатическим ПКР), потерю комплекса TSC1/TSC2 (наблюдается у 40% VHL-/- спорадического ПКР), а также потерю VHL (регистрируется у 75% больных ПКР).

эверолимуса, R.J. Motzer и соавт. провели международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы по изучению эффективности применения эверолимуса RECORD-1 (Renal Cell Cancer Treatment with Oral RAD001 Given Daily). В исследование включили 410 больных метастатическим ПКР после прогрессирования на фоне таргетной терапии препаратами сунитиниб и/или сорафениб. Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 на группы лечения эверолимусом в дозировке 10 мг перорально ежедневно (272 больных) или плацебо (138 пациентов). В обеих группах лечение продолжали до прогрессирования заболевания, развития неприемлемых побочных эффектов, смерти или до отмены терапии по другим причинам. После второго промежуточного анализа Независимый комитет по мониторингу данных (Independent Data-Monitoring Committee) принял решение досрочно прервать исследование, поскольку была достигнута заранее установленная пороговая величина эффективности и достигнуты критерии соответствия положительному



результату исследования. Медиана продолжительности лечения в группе, получавшей эверолимус, составила 95 дней (12–315 дней), в группе плацебо – 57 дней (21–237 дней). К моменту досрочного прекращения исследования лечение продолжали 140 (51%) больных в группе эверолимуса и 30 (22%) – в группе плацебо. Основными причинами прекращения лечения были: прогрессирование заболевания, нежелательные явления, смерть, отзыв согласия.

К моменту досрочного прекращения исследования, согласно независимой централизованной оценке, эверолимус на 70% снижал риск прогрессирования заболевания (отношение рисков (ОР) 0,30; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,22–0,40; $p < 0,0001$). Медиана выживаемости без прогрессирования оказалась более продолжительной в группе больных, получавших эверолимус, и составила 4 мес. (3,7–5,5 мес.), в группе плацебо – 1,9 мес. (1,8–1,9 мес., $p < 0,0001$). Вероятность отсутствия прогрессирования заболевания через 6 мес. для больных,

получавших эверолимус, составила 26% (14–37%), для получавших плацебо – 2% (0–6%) [15]. Результаты анализа выживаемости без прогрессирования, основанные на оценке исследователем до централизованного пересмотра, полностью совпали с результатами первого промежуточного анализа эффективности (количество больных 410 чел.): в группе лечения эверолимусом медиана выживаемости без прогрессирования оказалась более продолжительной в группе больных, получавших эверолимус, и составила 4,9 мес., в группе плацебо – 1,87 мес. ($p < 0,0001$) [34]. Согласно данным итогового статистического анализа, представленным R.J. Motzer с соавт. на конгрессе ASCO 2009, после завершения двойного слепого анализа (количество больных 416 чел.) медиана выживаемости без прогрессирования в группе больных, принимавших эверолимус, составила 4,9 мес. против 1,9 мес. в группе плацебо ($p < 0,0001$) [35].

По данным независимого централизованного пересмотра, на момент первого промежуточного анализа исследования частичный ответ зарегистрирован у 3 (1%) больных и стабилизация опухолевого процесса – у 171 (63%) больного, получавшего эверолимус, а в группе плацебо – ни у одного и у 44 (32%) пациентов соответственно. Таким образом, положительное влияние эверолимуса на выживаемость без прогрессирования, вероятно, обусловлено стабилизацией опухоли [33]. По данным итогового двойного слепого анализа, частичный ответ зафиксирован у 5 (2%) больных и стабилизация заболевания – у 185 (67%) пациентов из группы принимавших эверолимус, а в группе плацебо – ни у одного и у 45 (32%) пациентов соответственно [35].

К моменту проведения анализа медиана общей выживаемости в группе эверолимуса достигнута не была, а в группе плацебо она составила 8,8 мес. [33]. Согласно данным итогового двойного слепого анализа, статистически значимого различия между

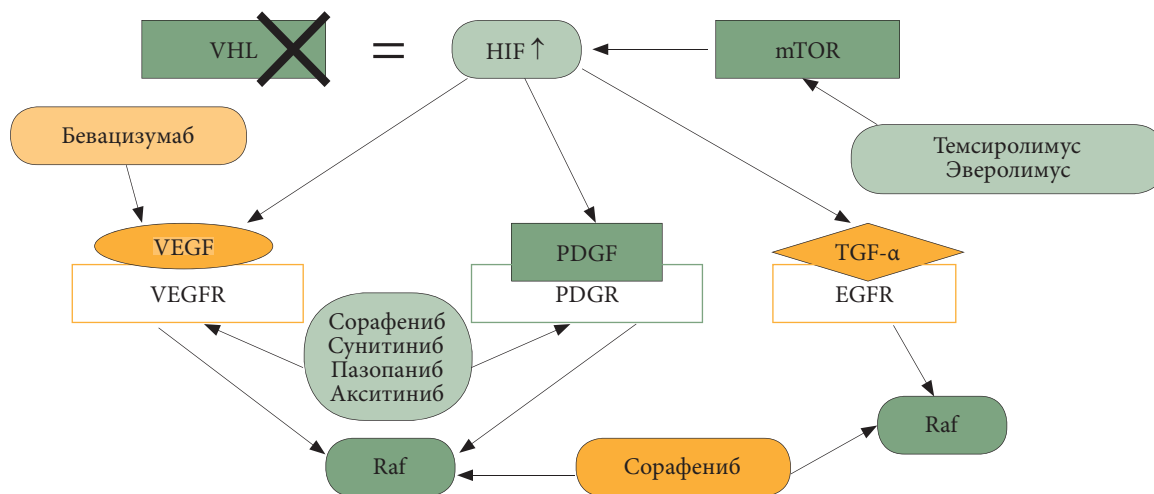
группами по показателю общей выживаемости не установлено: медиана общей выживаемости в группе больных, принимавших эверолимус, составила 14,78 мес., а в группе плацебо – 14,39 мес. ($p = 0,177$) [35]. Возможно, это обусловлено перекрестным влиянием, поскольку в группе плацебо 79 (81%) пациентов из 98 после регистрации прогрессирования заболевания перевели на открытый прием эверолимуса. При этом у 76% больных, переведенных на прием эверолимуса, наблюдалось прогрессирование в течение 8 нед. с момента перевода на препарат [33].

Исследования продемонстрировали хорошую переносимость и безопасность применения эверолимуса. По завершении итогового двойного слепого анализа установлено, что среди неблагоприятных явлений всех степеней тяжести наиболее часто наблюдались стоматит (у 36% больных, принимавших эверолимус, против 7% пациентов, получавших плацебо), сыпь (28% против 5%), усталость (23% против 17%) или астения (22% против 10%) и диарея (21% против 4%). На фоне лечения эверолимусом встречались также случаи инфекций (13% против 2%) и неинфекционного пневмонита (14% против 0%). Гематологические побочные эффекты включали анемию (25% против 4%), гиперхолестеринемию (18% против 2%), гипертриглицеридемию (15% против 2%) и гипергликемию (8% против 1%) [35].

Результаты, полученные в ходе клинических исследований, еще раз подчеркнули важность ингибиторов mTOR в лечении ПКР, что позволило расширить контингент больных, подходящих для лечения данной группой препаратов. В настоящее время эверолимус является первым и единственным зарегистрированным препаратом для лечения пациентов с метастатическим ПКР при неэффективности терапии ингибиторами тирозинкиназ (сунитинибом и сорафенибом) [36].

В настоящее время эверолимус в качестве препарата второй

Эверолимус в качестве препарата второй линии для лечения метастатического ПКР при резистентности к другим таргетным препаратам включен в перечни основных рекомендаций по лечению диссеминированного ПКР: Европейской ассоциации урологов EAU (European Association of Urology), Европейского общества медицинских онкологов ESMO (European Society for Medical Oncology), Европейской организации по изучению и лечению рака EORTC-GU (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group) и американской Национальной противораковой сети NCCN (National Comprehensive Cancer Network).



EGFR – рецептор эпидермального фактора роста; HIF – фактор, индуцированный гипоксией; PDGF – тромбоцитарный фактор роста; PDGR – рецептор тромбоцитарного фактора роста; TGF – трансформирующий фактор роста; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста; VEGFR – рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста; VHL – ген-супрессор von Hippel – Lindau.

Рис. 1. Путь HIF*

* Адаптировано по [11].

линии для лечения метастатического ПКР при резистентности к другим таргетным препаратам включен в перечни основных рекомендаций по лечению диссеминированного ПКР: Европейской ассоциации урологов EAU (European Association of Urology) [9], Европейского общества медицинских онкологов ESMO (European Society for Medical Oncology) [37], Европейской организации по изучению и лечению рака EORTC-GU (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group) [38] и американской Национальной противораковой сети NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [39]. Рекомендуемая дозировка для лечения диссеминированного ПКР составляет 10 мг перорально ежедневно, до тех пор пока препарат эффективен и больной хорошо переносит его прием [9, 37–39].

После появления ингибиторов mTOR их применяли в комбинации с другими антиангиогенными препаратами с целью воздействия на различные пути неоангиогенеза и повышения противоопухолевой эффективности. Так, в исследовании I фазы применяемая комбинация препаратов эверолимуса и сорафениба

показала противоопухолевую активность и хорошую переносимость [40]. На основании проведенного исследования II фазы авторы показали, что комбинация бевацизумаба и эверолимуса с использованием полноценных дозировок была хорошо переносима при высокой эффективности [33]. В настоящее время продолжается несколько международных исследований по сравнению комбинации бевацизумаба и ИФН-α с комбинацией бевацизумаба и эверолимуса. Одно из них – рандомизированное открытое исследование II фазы RECORD-2 (REnal Cell cancer treatment with Oral RAD001 given Daily) с участием пациентов с метастатическим ПКР, ранее не получавших лечения [41, 42].

R.C. Whorf и соавт. представили результаты II фазы исследования комбинации эверолимуса и бевацизумаба в стандартных дозировках (эверолимус 10 мг перорально ежедневно и бевацизумаб в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 недели внутривенно) у больных, принимавших сорафениб и/или сунитиниб и не получавших предшествующей терапии ингибиторами тирозинкиназ. У 90% больных, получавших препарат в течение 8 недель, был зарегистрирован ответ на терапию: у 21% –

Эверолимус демонстрирует высокую эффективность, безопасность, хорошую переносимость, невысокую частоту побочных эффектов и улучшение показателей выживаемости при лечении распространенного ПКР после прогрессирования на фоне таргетной терапии.

частичный ответ или малый ответ (уменьшение измеряемых очагов на 10–30%), у 69% – стабилизация заболевания. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6 мес. в группе больных, получавших предшествующую терапию ингибиторами тирозинкиназ, и 9 мес. в группе не получавших предшествующей терапии. Комбинация этих препаратов была хорошо переносима. Наиболее часто встречавшимися побочными эффектами I–II степени тяжести являлись слабость (68%), сыпь (55%), воспаление слизистых/стоматит (49%), гиперлипидемия (45%), тошнота (40%) и гипертензия (25%). Неблагоприятные явления III–IV степени тяжести включали протеинурию (19%), слабость (9%) и стоматит (8%) [33].

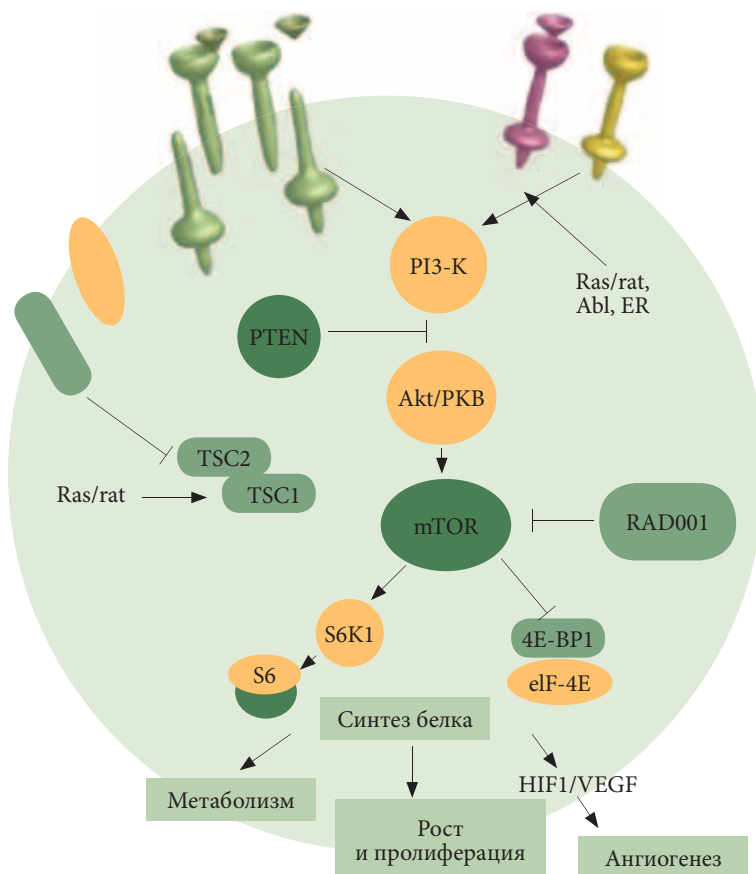


Рис. 2. Путь *mTOR**

* Адаптировано по [23].

Изучение эверолимуса также продолжается в рамках многоцентрового исследования II фазы RECORD-3 с участием пациентов с метастатическим ПКР, ранее не получавших лечения [43]. Исследование RECORD-3 инициировано с целью получения доказательств в поддержку четко определенной последовательности лечения. В исследовании проводится сравнение групп больных с назначением эверолимуса после сунитиниба и с назначением сунитиниба после эверолимуса в стандартных дозировках [43].

В большинство клинических исследований включают больных с преимущественно светлоклеточными вариантами ПКР. В настоящее время недостаточно проспективных данных относительно других гистологических вариантов ПКР, поэтому было инициировано исследование II фазы RAPTOR (RAD001 in Advanced

Papillary Tumor Progression in Europe), оценивающее результаты применения препарата эверолимус в качестве препарата для монотерапии первой линии при метастатическом папиллярном ПКР в клиниках Европы.

Кроме того, продолжается клиническое исследование REACT (RAD Expanded Access Clinical Trial in RRC) с расширенным доступом пациентов к лечению. Исследование REACT инициировано с целью предоставления доступа к препарату эверолимус пациентам с диссеминированным ПКР, рефрактерным к лечению ИТК VEGFR [44]. Недавно представлены результаты исследования расширенного доступа, при котором терапию эверолимусом проводили больным, не вошедшим в исследование RECORD согласно критериям исключения. В протокол REACT (RAD001 Expanded Access Clinical Trial in

RCC) включено 1367 больных метастатическим ПКР, резистентным к терапии ингибиторами тирозинкиназ. Результаты анализа показали, что таргетная терапия с применением эверолимуса является эффективным и безопасным методом лекарственного воздействия даже у данного контингента больных ПКР с крайне неблагоприятным прогнозом. Так, наиболее часто встречавшимися серьезными нежелательными явлениями были диспное (5%), пневмония (4,7%), анемия (4,1%). Наиболее часто встречавшимися побочными эффектами III–IV степени являлись анемия (13,4%), утомляемость (6,7%) и диспное (6,5%). Согласно критериям RECIST, стабилизация заболевания отмечена у 51,6% больных, частичный ответ – у 1,7% пациентов [45].

Ожидается, что текущие протоколы по изучению комбинированного и последовательного применения эверолимуса должны подтвердить данные об увеличении безрецидивной и общей выживаемости, полученные в предшествующих исследованиях.

В заключение можно сказать, что, по данным последних клинических исследований, ингибитор *mTOR* эверолимус продемонстрировал высокую эффективность, безопасность, хорошую переносимость, невысокую частоту побочных эффектов и улучшение показателей выживаемости при лечении распространенного ПКР после прогрессирования на фоне таргетной терапии. В настоящее время эверолимус является первым и единственным зарегистрированным препаратом для лечения пациентов с МПКР при неэффективности терапии ингибиторами тирозинкиназ. Проведение последовательной терапии ингибиторами ангиогенеза при назначении эверолимуса в первой линии, а также комбинация эверолимуса с другими таргетными препаратами, как ожидается, приведут к увеличению показателей общей и выживаемости без прогрессирования больных МПКР. 🌱