



Почечно-клеточный рак: оптимизация стратегии длительного лечения

На симпозиуме, организованном при поддержке компании Pfizer (Казань, 18 сентября 2014 г.), были рассмотрены возможности последовательной терапии ингибиторами тирозинкиназ и ангиогенеза в достижении лучших результатов лечения онкологических заболеваний, значение артериальной гипертензии как предсказательного маркера эффективности терапии, а также определено место акситиниба в алгоритмах ведения больных почечно-клеточным раком.



К.м.н.
А.С. Калпинский

По данным Алексея Сергеевича КАЛПИНСКОГО, врача отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института (МНИОИ) им. П.А. Герцена, к.м.н., ожидаемая пятилетняя выживаемость больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) не превышает 20%. Возможности хирургического подхода при диссеминированном ПКР крайне ограничены. Применение гормональных средств и химиопрепаратов не приводит к улучшению результатов лечения. Общий ответ составляет 5%. Лу-

Последовательная таргетная терапия метастатического почечно-клеточного рака

чевую терапию применяют только у больных ПКР с нерезектабельными метастазами в головном мозге или для снижения болевого синдрома. Суммарный ответ на иммунотерапию, которая на протяжении последних 20 лет занимает достаточно прочные позиции, невысок – от 12 до 15%. Улучшить результаты лекарственного лечения больных мПКР удалось только после внедрения в клиническую практику таргетных препаратов. Прогресс в понимании молекулярной биологии ПКР способствовал открытию новых потенциальных терапевтических целей: сначала путь, включавший HIF (hypoxia-inducible factor) – фактор, индуцированный гипоксией, и VEGF (vascular endothelial growth factor) – сосудистый эндотелиальный фактор роста, затем путь mTOR. Как следствие, были разработаны новые препараты для лечения мПКР, относящиеся к группе ингибиторов тирозинкиназ и ангиогенеза, – сунитиниб, сорафениб, темсиролимус, бевацизумаб, эверо-

лимус, пазопаниб, акситиниб. Все они зарегистрированы в России и используются в отечественной клинической практике.

Как отметил докладчик, еще в эру цитокиновой терапии был выявлен ряд прогностических факторов, которые влияли на результаты лечения и выживаемость пациентов с ПКР. Одной из наиболее известных моделей считается модель MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), включающая пять факторов:

- ✓ статус по шкале Карновского $\leq 70\%$;
- ✓ увеличение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) $> 1,5$ раза по сравнению с нормой;
- ✓ высокий уровень скорректированного кальция в сыворотке (> 10 мг/дл);
- ✓ низкий уровень гемоглобина (< 130 г/л);
- ✓ время до начала терапии менее года.

В соответствии с этими факторами больные были разделены на три группы:



Сателлитный симпозиум компании Pfizer

- группу благоприятного прогноза: отсутствие факторов риска, медиана выживаемости 30 месяцев;
- группа промежуточного прогноза: один-два фактора риска, медиана выживаемости 14 месяцев;
- группу неблагоприятного прогноза: три фактора риска и более, выживаемость пять месяцев.

У пациентов со светлоклеточным вариантом ПКР из группы благоприятного или промежуточного прогноза препаратами терапии первой линии считаются сунитиниб, бевацизумаб в комбинации с интерфероном-альфа (ИФН-альфа) и пазопаниб, у больных группы неблагоприятного прогноза – темсиrolimus. Наиболее эффективны сунитиниб и пазопаниб. На фоне их применения медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) увеличивается до 11 месяцев, а общая выживаемость, как было показано в регистрационном исследовании сунитиниба, превышает два года. Более того, у 47% пациентов, получающих терапию сунитинибом, регистрируется объективный ответ на терапию. Тем не менее практически у всех пациентов с мПКР со временем развивается резистентность к тому или иному антиангиогенному препарату¹. В этой связи представляется перспективной последовательная таргетная терапия больных мПКР. В отсутствие данных о перекрестной резистентности между таргетными препаратами были проведены исследования эффективности последовательного применения антиангиогенных препаратов после проявления резистентности к другим таргетным препаратам. Результаты исследований продемонстрировали преимущества последовательного использования таргетных средств.

В международном многоцентровом рандомизированном исследовании RECORD фазы III, посвященном

изучению эффективности применения эверолимуса, участвовало 416 больных мПКР после прогрессирования на фоне таргетной терапии препаратами сунитиниб и/или сорафениб. Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 на группы эверолимуса (n = 277) и плацебо (n = 139). Согласно данным итогового анализа, медиана ВБП в группе эверолимуса составила 4,9 месяца, в группе плацебо 1,9 месяца (p < 0,0001)². Результаты итогового двойного слепого анализа статистически значимого различия между группами по показателю общей выживаемости не выявили: медиана общей выживаемости в группе эверолимуса составила 14,78 месяца, в группе плацебо 14,39 месяца. Скорее всего это было связано с тем, что большинство пациентов, получавших плацебо, были переведены на терапию эверолимусом. А.С. Калпинский назвал два недостатка исследования. Во-первых, препаратом сравнения стало плацебо. Во-вторых, только 21% больных получали эверолимус в качестве терапии второй линии.

Далее докладчик подробно остановился на новом противоопухолевом препарате акситинибе для лечения ПКР во второй линии. Акситиниб представляет собой высокоселективный ингибитор тирозинкиназ (VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3), участвующих в механизмах патологического ангиогенеза, опухолевого роста и метастазирования злокачественных образований. Его эффективность и безопасность изучали в клиническом исследовании AXIS³ фазы II и III, в проведении которого принимали участие специалисты МНИОИ им. П.А. Герцена. В исследование были включены пациенты с гистологически подтвержденным мПКР, в 85% случаев с благоприятным и промежуточным прогнозом.

Больные были рандомизированы на две группы. Пациенты первой группы (n = 361) получали акситиниб 5 мг два раза в сутки, пациенты второй (n = 362) – сорафениб 400 мг два раза в сутки. Лечение проводилось до прогрессирования неконтролируемого нежелательного явления или отзыва согласия. Больные были сопоставимы по демографическим показателям, в большинстве случаев имели метастазы в легких.

Полученные данные показали высокую эффективность лечения препаратом акситиниб по сравнению с сорафенибом: медиана ВБП у пациентов, принимавших акситиниб, была на 43% выше, чем у больных, получавших сорафениб (6,7 против 4,7 месяца). Медиана общей выживаемости была сопоставима в обеих группах (20,1 и 19,2 месяца соответственно). Частичная ремиссия в два раза чаще отмечалась в группе акситиниба по сравнению с группой сорафениба (19,4 против 9,4%). Медиана ВБП у больных группы акситиниба, получавших в первой линии терапии цитокины, достигла 12 месяцев. При этом длительный прием акситиниба имел благоприятный профиль безопасности.

Результаты исследования позволили сделать следующие выводы.

Акситиниб – первый препарат, продемонстрировавший эффективность в прямом сравнении с другим таргетным препаратом – сорафенибом.

Акситиниб во второй линии терапии приводит к статистически и клинически значимому увеличению ВБП у больных мПКР по сравнению с сорафенибом.

Акситиниб более чем в два раза превосходит сорафениб по частоте объективного ответа (p = 0,0001).

Акситиниб имеет сходный с сорафенибом профиль токсичности. В то же время у пациентов, получавших акситиниб, чаще разви-

¹ Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 2. P. 125–134.

² Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors // Cancer. 2010. Vol. 116. № 18. P. 4256–4265.

³ Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial // Lancet. 2011. Vol. 378. № 9807. P. 1931–1939.



VIII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии – 2014

валась артериальная гипертензия, которая, как известно, является независимым предиктором общей выживаемости, а у пациентов, принимавших сорафениб, чаще развивался ладонно-подошвенный синдром.

А.С. Калпинский констатировал, что в настоящее время согласно рекомендациям ESMO пациентам с благоприятным и промежуточным прогнозом в терапии первой линии назначают сунитиниб, бевацизумаб + ИФН-альфа, пазопаниб. В случае неэффективности

цитокинов во второй линии рекомендуется применять сорафениб, пазопаниб, акситиниб. При плохом прогнозе в терапии первой линии используют темсиролимус. В случае неэффективности ингибиторов тирозинкиназы пациентам с мПМКР во второй линии назначают эверолимус, акситиниб, сорафениб. Таким образом, выбор препарата во второй линии зависит от предшествующей терапии, и только акситиниб поддерживается рекомендациями ESMO сразу в двух схемах пос-

ледовательной терапии – после цитокинов и после ингибиторов тирозинкиназы.

В заключение А.С. Калпинский подчеркнул, что у большинства больных мПМКР рано или поздно наблюдается прогрессирование заболевания на фоне той или иной проводимой терапии. Решающее значение для увеличения продолжительности жизни пациентов с мПМКР имеет последовательное длительное применение таргетных препаратов согласно современным клиническим рекомендациям.



К.м.н.
Г.Ю. Харкевич

Результаты клинических исследований и опыт применения таргетных препаратов в лечении ПКР демонстрируют высокую эффективность при умеренно выраженной токсичности. По словам Галины Юрьевны ХАРКЕВИЧ, ведущего сотрудника отделения биотерапии опухолей Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, к.м.н., одним из частых нежелательных эффектов при таргетной терапии ПКР является артериальная гипертензия (АГ). АГ характерна для класса антиангиогенных препаратов вследствие блокады сигнального пути VEGF, повышения резистентности периферических сосудов, структурно-

Нежелательные явления таргетной терапии: риск или прогностическая значимость

функциональных нарушений в артериолах и капиллярах, снижения скорости клубочковой фильтрации. «Все чаще результаты исследований демонстрируют, что развитие артериальной гипертензии может прогнозировать лучший ответ на таргетную терапию, более высокую частоту объективных ответов и большую выживаемость пациентов», – пояснила докладчик.

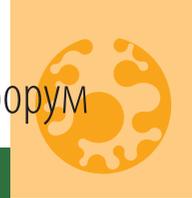
В этой связи наиболее интересны результаты исследования сунитиниба с расширенными критериями включения (n=4371). В ретроспективном анализе трех рандомизированных исследований фазы II и III с участием 544 больных изучали связь между АГ на фоне приема сунитиниба и результатами лечения, а также влияние АГ на переносимость и безопасность проводимой терапии⁴. Согласно анализу, из 544 пациентов с мПМКР подъем систолического артериального давления (САД ≥ 140 мм рт. ст.) отмечался у 81% больных, диастолического (ДАД ≥ 90 мм рт. ст.) – у 67%. Отмечена статистически достоверная более высокая клиническая эффективность терапии сунитинибом

по таким показателям, как частота объективного ответа, медиана ВВП и общей выживаемости, в группах пациентов с повышением САД или ДАД по сравнению с пациентами, у которых подъем АД отсутствовал (p<0,001). При этом использование стандартной сопутствующей гипотензивной терапии не приводило к ухудшению опухолевого ответа на лечение сунитинибом.

Такая же взаимосвязь была позднее прослежена в исследованиях акситиниба. Результаты исследования⁵, в котором проводился подгрупповой фармакокинетический и фармакодинамический анализ у 166 больных мПМКР при использовании акситиниба, показали, что у пациентов с ДАД медиана ВВП была в два раза выше, чем у пациентов с нормальными показателями ДАД (13,8 против 7,4 месяца). Значимые различия прослеживались и в отношении медианы общей выживаемости (37,4 против 15,8 месяца). Взаимосвязь между ростом эффективности лечения акситинибом и повышением АД была продемонстрирована в крупном рандомизированном клиническом исследовании

⁴ Rini B.I., Cohen D.P., Lu D.R. et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib // J. Natl. Cancer. Inst. 2011. Vol. 103. № 9. P. 763–773.

⁵ Rini B.I., Garrett M., Poland B. et al. Axitinib in metastatic renal cell carcinoma: results of a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis // J. Clin. Pharmacol. 2013. Vol. 53. № 5. P. 491–504.



Сателлитный симпозиум компании Pfizer

AXIS, в ходе которого отмечалось достоверное увеличение медианы общей выживаемости у пациентов с развившейся АГ.

Результаты этого исследования также показали, что повышение эффективности акситиниба коррелирует с увеличением дозы препарата: чем выше доза препарата, тем выше его концентрация в плазме и тем лучше результаты лечения. «Мы не можем в реальной клинической практике у всех пациентов измерять концентрацию препарата, но можем использовать артериальную гипертензию как маркер достижения оптимальной терапевтической дозы», – отметила Г.Ю. Харкевич. В этом плане интересны результаты исследования фазы II по титрации дозы акситиниба⁶.

На первом этапе пациенты получали акситиниб в стандартной дозе 5 мг два раза в день в течение четырех недель. Затем пациентов с показателями АД ≤ 150/90 мм рт. ст. рандомизировали на две подгруппы. В подгруппе активной титрации дозы акситиниба (n=56) дозу препарата увеличивали последовательно: сначала до 7 мг два раза в день, затем до 10 мг два раза в день (в рамках слепого исследования). В подгруппе

титрации плацебо (n=56) пациенты получали акситиниб в дозе 5 мг два раза в день с повышением дозы плацебо. Отдельную группу составили пациенты, не прошедшие рандомизации (n=91). Они продолжали получать акситиниб в стандартной дозе 5 мг в день.

Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность акситиниба в терапии больных мПКР. На фоне приема акситиниба у 60% пациентов удалось добиться уменьшения размеров опухоли на 30% и более. Медиана ВБП была сопоставима во всех группах (14,5, 15,7 и 16,6 месяцев соответственно). Нежелательные явления независимо от причины имели место у 30% больных, но достоверных различий по частоте таких явлений в группах не получено. Более того, доказано, что увеличение дозы акситиниба не сопровождается ухудшением его переносимости.

Акситиниб – первый препарат, для которого официально зарегистрирована возможность повышения дозы на фоне лечения. Пациентам, принимавшим акситиниб в начальной дозе 5 мг два раза в сутки без развития нежелательных явлений выше 2-й степени в течение двух

последовательных недель, с показателем АД ≤ 150/90 мм рт. ст. и без гипотензивной терапии можно повышать дозу препарата до 7 мг два раза в сутки. Используя аналогичные критерии, дозу акситиниба можно увеличивать до 10 мг два раза в сутки максимально.

Завершая выступление, Г.Ю. Харкевич отметила следующее. Развитие АГ на фоне приема ингибиторов VEGF у пациентов с мПКР сопровождается значительным улучшением лечения. Артериальная гипертензия наиболее полно отвечает требованиям, предъявляемым к идеальному прогностическому маркеру эффективности:

- ✓ легко измеряется и контролируется;
- ✓ появляется в самом начале лечения;
- ✓ отражает патофизиологический механизм действия препарата;
- ✓ не ухудшает качество жизни, не приводит к увеличению осложнений;
- ✓ ассоциируется с улучшением результатов лечения.

Титрация дозы акситиниба может быть использована для индивидуализации лечения и повышения его эффективности.

между повышением артериального давления и улучшением исходов лечения. Таким образом, артериальная гипертензия на фоне таргетной терапии является предиктором эффективности. С учетом простоты и доступности контроля артериального давления в рутинной практике артериальная гипертензия отвечает всем требованиям, предъявляемым к идеальному прогностическому маркеру. Доза акситиниба увеличивается в зависимости от индивидуальной переносимости и позволяет добиваться оптимального результата терапии у конкретного пациента. Акситиниб стал первым таргетным препаратом, для которого официально зарегистрирована возможность повышения дозы на фоне лечения. ☺

Заключение

Благодаря изменению подходов к лечению почечно-клеточного рака, применению методов таргетной терапии и персонализированной медицины в настоящее время появился класс препаратов, позволяющих достигать лучших результатов при меньшем количестве побочных явлений. Представленные докладчиками результаты клинических исследований эффективности и безопасности противоопухолевого препарата акситиниб позволяют говорить о появлении новых возможностей в терапии почечно-клеточного рака. Акситиниб, представляющий собой высокоселективный

ингибитор тирозинкиназ (VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3), является первым препаратом, продемонстрировавшим эффективность в прямом сравнении с другим таргетным средством – сорафенибом. Доказано, что медиана выживаемости без прогрессирования у больных мПКР, принимавших акситиниб, на 43% выше, чем у пациентов, получавших сорафениб. Акситиниб более чем в два раза превосходит сорафениб по частоте объективного ответа и при длительном применении имеет благоприятный профиль безопасности. В ходе исследований была также показана взаимосвязь

⁶ Rini B.I., Melichar B., Ueda T. et al. Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial // Lancet. Oncol. 2013. Vol. 14. № 12. P. 1233–1242.

Онкология