



Современные аспекты последовательной таргетной терапии метастатического почечно-клеточного рака

Сегодня перспективным направлением в лечении онкологических заболеваний считается последовательная таргетная терапия, которая предполагает использование препаратов, воздействующих на конкретную мишень и оказывающих минимальный эффект на организм в целом. Применение современных таргетных препаратов в практической онкологии позволяет значительно улучшить показатели выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости и частоты объективного ответа на терапию.

Проблема лечения почечно-клеточного рака занимает особое место в клинической онкологии.

На симпозиуме, организованном при поддержке компании Pfizer (Сочи, 4 июля 2015 г.), эксперты обсудили вопросы эффективности и безопасности применения первой и второй линий таргетной терапии у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком.



И.В. Тимофеев

Директор Бюро по изучению рака почки, исполнительный директор Российского общества клинической онкологии (Москва) Илья Валерьевич ТИМОФЕЕВ в начале своего выступления затронул проблему распространенности почечно-клеточного рака (ПКР) в Российской Федерации.

Дифференцированный подход к таргетной терапии в первой линии в зависимости от прогноза заболевания

По эпидемиологическим данным, в мире ежегодно регистрируется около 338 000 новых случаев заболевания. По темпам прироста заболеваемости рак почки занимает лидирующие позиции¹. В России в течение последних лет наблюдается рост распространенности этого заболевания. В 2014 г. в нашей стране рак почки выявлен у 21 394 человек. Причем в 20,4% случаев заболевание было впервые выявлено на 4-й стадии, в 19,1% – на 3-й стадии. Следует отметить, что именно на 4-й стадии у пациентов развивается метастазирование опухоли, и они нуждаются в системной терапии. Согласно программе SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program – течение, распространенность и исходы злокачественных новообразований) Национально-

го института рака (National Cancer Institute), пятилетняя выживаемость больных раком почки в 2002 г. составила 67,6%, а в 2014 г. – 72,4%. Отмечается тенденция к росту пятилетней выживаемости, что скорее всего обусловлено не только ранней диагностикой, но и появлением в клинической практике новых эффективных методов фармакотерапии онкологических заболеваний.

В настоящее время таргетная терапия вносит существенный вклад в увеличение пятилетней выживаемости пациентов с метастатическим ПКР (мПКР).

В ряде крупных метаанализов показано, что последовательная таргетная терапия мПКР с использованием как одной, так и нескольких линий позволяет улучшить показатели продолжительности жизни^{2,3}.

¹ Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена», 2015.

² Heng D.Y., Signorovitch J., Swallow E. et al. Comparative effectiveness of second-line targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of real-world observational studies // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 12. P. e114264.

³ Motzer R.J., Barrios C.H., Kim T.M. et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. № 25. P. 2765–2772.



Сателлитный симпозиум компании Pfizer

И.В. Тимофеев отметил, что необходимо адекватно планировать лечение. Ни один таргетный препарат не является универсальным и одинаково эффективным у всех больных раком почки. Именно поэтому следует четко идентифицировать группу прогноза пациентов. В рамках отечественного наблюдательного исследования с участием 289 больных мПКР оценивали количество пациентов в разных прогностических группах. Благоприятный прогноз зафиксирован у 41% пациентов, промежуточный – у 20%, неблагоприятный – у 39%. Таким образом, выявлено значительное количество пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозом, что требует назначения адекватной терапии. По словам докладчика, важен поиск факторов, определяющих выбор препарата⁴.

На сегодняшний день прогноз заболевания при мПКР определяется на основании нескольких прогностических моделей. В эпоху применявшейся ранее неспецифической иммунотерапии были разработаны критерии MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center – Мемориальный онкологический центр им. Слоуна – Кеттеринга, США): статус по шкале Карновского $\leq 80\%$, увеличение уровня лактатдегидрогеназы $> 1,5$ раза по сравнению с нормой, высокий уровень скорректированного кальция в сыворотке (> 10 мг/дл), низкий уровень гемоглобина (< 130 г/л), время до начала системной терапии – менее года. Пациенты, у которых отсутствовали перечисленные факторы риска, относились к группе благоприятного или хорошего прогно-

за, больные с двумя-тремя факторами – к группе промежуточного прогноза, с тремя и более факторами риска – к группе неблагоприятного прогноза⁵. Данные критерии в настоящее время не утратили актуальности, хотя и были разработаны для иммунотерапии.

С появлением в клинической практике таргетных препаратов, таких как ингибиторы mTOR (mammalian target of rapamycin), в частности темсиролимуса, G. Hudes и соавт. предложили прогностическую модель, включающую пять прогностических факторов MSKCC и дополнительный фактор – количество метастатических очагов в органах ≥ 2 ⁶.

D. Heng и соавт. (2009) выделили шесть неблагоприятных факторов, которые коррелируют с худшей выживаемостью:

- уровень гемоглобина ниже нижней границы нормы;
- уровень скорректированного кальция крови выше верхней границы нормы;
- общее состояние больного по шкале Карновского $< 80\%$;
- время от постановки диагноза до начала системной терапии менее одного года;
- уровень нейтрофилов выше верхней границы нормы;
- количество тромбоцитов выше верхней границы нормы.

Эти прогностические факторы были использованы для определения трех групп риска: группы низкого риска (ноль факторов), группы промежуточного риска (один-два фактора) и группы высокого риска (три – шесть факторов)⁷.

В связи с изложенным возникает вопрос: по какой шкале следует

оценивать прогноз заболевания пациента перед назначением таргетной терапии?

Согласно последним рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network – Национальная всеобщая онкологическая сеть), оптимальной считается оценка прогноза по критериям G. Hudes и соавт., поскольку эти критерии подразумевают распределение больных мПКР на две группы – группу благоприятного/промежуточного прогноза (от нуля до двух факторов риска) и группу неблагоприятного прогноза (три фактора риска и более). Такое разделение необходимо для оптимизации терапии у пациентов группы неблагоприятного прогноза.

В ряде работ отмечается влияние неблагоприятных факторов на общую выживаемость больных мПКР. При наличии трех и более неблагоприятных прогностических факторов значительно снижается медиана общей выживаемости⁸. Докладчик подчеркнул, что прогноз и общее состояние пациента – не одно и то же. Оценка общего состояния и сопутствующих заболеваний необходима для определения соотношения потенциальной пользы терапии и риска развития осложнений. Оценка общего состояния пациента в онкологии осуществляется по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная кооперативная группа исследования рака). Если у пациента с мПКР статус по шкале ECOG > 2 , что является неблагоприятным прогностическим фактором, это не означает принадлежность больного к группе неблагоприятного прогноза. Для объ-

Онкология

⁴ Tsimafeyeu I.V., Demidov L.V., Madzhuga A.V. et al. Hypercoagulability as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Exp. Clin. Cancer Res. 2009. Vol. 28. № 30.

⁵ Motzer R.J., Murphy B.A., Bacik J. et al. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2000. Vol. 18. № 16. P. 2972–2980.

⁶ Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 22. P. 2271–2281.

⁷ Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 34. P. 5794–5799.

⁸ Bamias A., Tzannis K., Beuselinck B. et al. Development and validation of a prognostic model in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib: a European collaboration // Br. J. Cancer. 2013. Vol. 109. № 2. P. 332–341.



Конференция «Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов – 2015: Запад»

активной прогностической оценки важно учитывать индивидуальные особенности пациента и следовать критериям определения прогноза. Затем докладчик перешел к обсуждению выбора терапии в зависимости от группы прогноза. Сунитиниб, бевацизумаб + интерферон-альфа (ИФН) и pazopanib включены в рекомендации NCCN как препараты первой линии при диссеминированном светлоклеточном ПКР у пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом. Рекомендации основаны на результатах сравнительных исследований, продемонстрировавших эффективность таргетных препаратов у пациентов названных прогностических групп. Темсиролимус также применяется в терапии первой линии

диссеминированного светлоклеточного и несветлоклеточного ПКР – у больных группы неблагоприятного прогноза⁹. Ингибитор mTOR темсиролимус признан единственным стандартом для лечения больных группы неблагоприятного прогноза. В международном исследовании с участием 626 пациентов с ПКР, ранее не получавших лечения, с неблагоприятным прогнозом заболевания сравнивали эффективность темсиролимуса, ИФН-альфа и комбинации темсиролимуса с ИФН-альфа. В группе монотерапии темсиролимусом отмечалось значительное увеличение медианы общей выживаемости по сравнению с группой ИФН-альфа и группой комбинированного лечения⁶.

Кроме того, согласно результатам данного исследования, темсиролимус продемонстрировал эффективность у пациентов с несветлоклеточным ПКР.

Таким образом, темсиролимус – единственный препарат первой линии терапии диссеминированного светлоклеточного и несветлоклеточного ПКР у пациентов с неблагоприятным прогнозом.

В заключение И.В. Тимофеев еще раз подчеркнул, что, согласно результатам крупных рандомизированных исследований и международным рекомендациям, оценка прогноза принципиальна при выборе терапии. Назначение таргетных препаратов без предварительной оценки прогноза может привести к неэффективности лечения и потере времени.



К.м.н.
А.С. Калпинский

Старший научный сотрудник отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, к.м.н. Алексей Сергеевич КАЛПИНСКИЙ посвятил свой доклад вопросам таргетной терапии второй линии, применяемой у больных мПКР.

Таргетная терапия второй линии: идеальный пациент для терапии акситинибом

В последние годы подходы к фармакотерапии рака почки претерпели значительные изменения. По сравнению с эрой иммунотерапии с использованием ИФН-альфа и интерлейкина 2 сегодня лидирующие позиции занимает таргетная терапия. После завершения крупных многоцентровых клинических исследований одобрено семь препаратов для лечения мПКР: в первой линии – сунитиниб, pazopanib и комбинация бевацизумаба с ИФН-альфа, во второй линии – акситиниб, сорафениб и эверолимус.

По данным исследований, у больных мПКР, получающих первую линию таргетной терапии, улучшаются показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП)

и общей выживаемости^{10, 11}. Но, к сожалению, в большинстве случаев это не приводит к полному излечению. Частота полных ремиссий составляет 0–3%. Стабилизацию заболевания регистрируют у 38–74% больных^{12, 13}. Прогрессирование мПКР наступает через 5–11 месяцев после начала таргетной терапии.

Практически у всех пациентов с мПКР со временем развивается резистентность к антиангиогенной терапии. В 25% случаев наблюдается первичная резистентность к таргетной терапии независимо от локализации опухоли. Изучение молекулярных механизмов развития приобретенной лекарственной резистентности показало ее многофакторную этиологию.

⁹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (Kidney Cancer version 2.2014).

¹⁰ Kane R.C., Farrell A.T., Saber H. et al. Sorafenib for the treatment of advanced renal cell carcinoma // Clin. Cancer Res. 2006. Vol. 12. № 24. P. 7271–7278.

¹¹ Escudier B., Szczylik C., Hutson T.E. et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 8. P. 1280–1289.

¹² Porta C., Tortora G., Linassier C. et al. Maximising the duration of disease control in metastatic renal cell carcinoma with targeted agents: an expert agreement // Med. Oncol. 2012. Vol. 29. № 3. P. 1896–1907.

¹³ Escudier B., Eisen T., Porta C. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. Suppl. 7. P. vii65–71.



Сателлитный симпозиум компании Pfizer

Именно поэтому целесообразно использовать алгоритмы последовательной таргетной терапии.

В настоящее время в мире распространенным методом лечения пациентов с мПМК признается последовательная терапия. В первой линии таргетной терапии мПМК применяют ингибиторы тирозинкиназ (ИТК). Для терапии второй линии традиционно используют две группы таргетных препаратов – ИТК либо ингибиторы mTOR.

Международное многоцентровое рандомизированное исследование фазы III RECORD-1 с участием 416 больных мПМК после прогрессирования на фоне таргетной терапии ИТК было посвящено оценке эффективности ингибитора mTOR эверолимуса во второй линии терапии. Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 на группы эверолимуса (n=277) и плацебо (n=139). Основной целью исследования стала оценка ВБП у пациентов на фоне таргетной терапии эверолимусом или плацебо.

Как показали результаты исследования, эверолимус увеличивал медиану ВБП по сравнению с плацебо (4,9 против 1,9 месяца; $p < 0,001$) у пациентов с резистентным мПМК¹⁴. Тем не менее частота объективного ответа по критериям оценки ответа солидных опухолей (RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) была низкой и не превысила 2% у пациентов, получавших эверолимус. Медиана общей выживаемости в группе эверолимуса составила 14,78 месяца, в группе плацебо – 14,39 месяца.

Таким образом, значимых различий между группами больных мПМК по показателям общей выживаемости не выявлено.

Недостатки исследования RECORD-1 заключались в том, что только 21% пациентов получали эверолимус во второй линии терапии, в то время как 79% пациентов

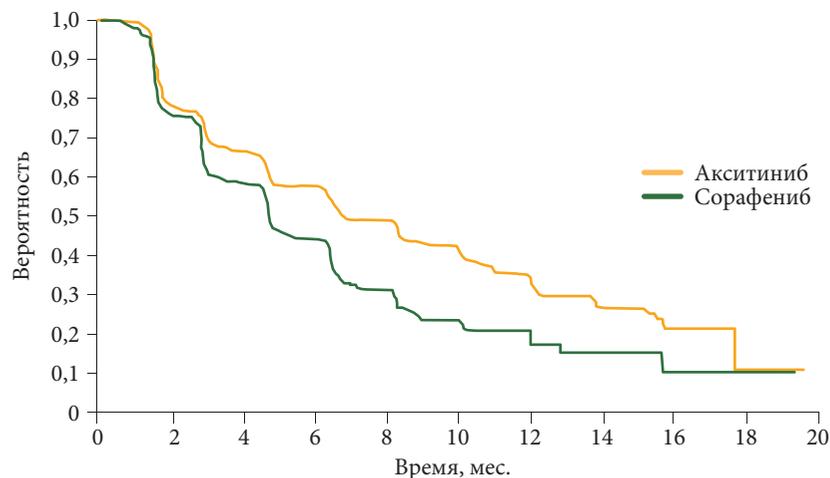


Рисунок. AXIS: выживаемость без прогрессирования

получали эверолимус в третьей и последующих линиях, а препаратом сравнения было выбрано плацебо.

При выборе терапии второй линии предпочтение отдают препаратам группы ИТК. В исследовании фазы III AXIS сравнивали эффективность и безопасность акситиниба и сорафениба в качестве терапии второй линии у 723 больных мПМК. Акситиниб – высокоэффективный ингибитор рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR – vascular endothelial growth factor receptors) 1–3, участвующих в механизмах патологического ангиогенеза, опухолевого роста и метастазирования злокачественных новообразований. Акситиниб обеспечивает мощное ингибирование VEGFR-опосредованной пролиферации и выживаемости клеток эндотелия.

В последние годы были разработаны независимые прогностические факторы, влияющие на эффективность таргетной терапии и выживаемость больных мПМК.

По мнению докладчика, прогностические факторы следует оценивать по модели D.Y. Heng и соавт.

Эта модель более адекватна, чем прогностическая модель MSKCC.

Пациенты, включенные в исследование AXIS, в первой линии получали сунитиниб (54%), ИФН-альфа (35%), бевацизумаб (5%) или темсиролимус (3%). Благоприятный прогноз по модели D.Y. Heng и соавт. отмечен у 18% больных из группы акситиниба, промежуточный – у 65% больных. В группе сорафениба эти показатели составили 22 и 62% соответственно. Согласно результатам исследования AXIS, медиана ВБП у пациентов группы акситиниба была на 43% выше ($p < 0,001$), чем у пациентов группы сорафениба (6,7 по сравнению с 4,7 месяца). ВБП после полученной ранее терапии сунитинибом в группе акситиниба составила 4,8 месяца, в группе сорафениба – 3,4 месяца. Медиана общей выживаемости составила 20,1 и 19,2 месяца соответственно (см. рисунок)¹⁵.

В исследовании оценивали профили токсичности, которые у обоих препаратов были схожи, за исключением преобладания артериальной гипертензии в группе акситиниба и более высокой частоты ладонно-подошвенного синдрома в группе сорафениба.

Онкология

¹⁴ 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.

¹⁵ 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.



Конференция «Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов – 2015: Запад»

Таблица. Последовательная терапия второй линии: результаты проспективных исследований

Исследование	Частота объективных ответов, %	Медиана выживаемости без прогрессирования, мес.	Медиана общей выживаемости, мес.
Эверолимус vs плацебо	1,8 vs 0	4,6 vs 1,8	14,8 vs 14,4
Акситиниб vs сорафениб	19 vs 9	6,7 vs 4,7	20,1 vs 19,2

А.С. Калпинский отметил, что, по данным исследования, гипертензия, развившаяся на фоне лечения акситинибом, служит независимым предиктором увеличения общей выживаемости¹⁶. При этом лечение артериальной гипертензии не влияет на эффективность акситиниба. Исследователи титровали дозу акситиниба в зависимости от индивидуальной переносимости пациента. Начали лечение с дозы 5 мг два раза в сутки, далее через две недели после начала терапии оценивали состояние больного. В отсутствие

нежелательных явлений выше второй степени тяжести, при уровне артериального давления, не превышающем 150/90 мм рт. ст. и не требующем приема гипотензивных препаратов, дозу повышали до 7 мг два раза в сутки. Через четыре недели после начала лечения, придерживаясь аналогичных критериев, дозу увеличивали до 10 мг два раза в сутки¹⁷.

Особое значение в клинической практике имеет оптимальная последовательность использования таргетных препаратов у больных мПМКР. Результаты исследования

AXIS показали, что акситиниб значительно повышает частоту объективных ответов у пациентов с мПМКР (см. таблицу). Акситиниб во второй линии терапии приводит к статистически и клинически значимому увеличению медианы ВВП у пациентов с мПМКР, включая больных после терапии ингибиторами тирозинкиназ.

Таким образом, акситиниб – первый препарат, продемонстрировавший эффективность во второй линии в прямом сравнении с активным препаратом (сорафенибом).

Современными международными рекомендациями EAU (European Association of Urology – Европейская ассоциация урологов), NCCN, ESMO (European Society for Medical Oncology – Европейское сообщество медицинской онкологии) акситиниб рекомендован в качестве единого стандарта второй линии после цитокинов и ИТК.

Заключение

Появление в клинической практике таргетных препаратов – ингибиторов тирозинкиназ и mTOR способствовало повышению эффективности лечения больных мПМКР. Применение последовательной таргетной терапии позволяет улучшить результаты даже у пациентов с неблагоприятным прогнозом.

Темсиролимус (Торизел, компания Pfizer) – специфический ингибитор mTOR, влияющий на синтез белков, регулирующих пролиферацию, рост и выживание опухолевых клеток.

Данные об эффективности и безопасности Торизела получены в ходе рандомизированного исследования у больных мПМКР. У пациентов с мПМКР на фоне терапии

темсиролимусом отмечалось значительное увеличение медианы общей выживаемости по сравнению с больными, получавшими монотерапию ИФН-альфа и комбинацию темсиролимуса с ИФН-альфа. Темсиролимус оказывает минимальное воздействие на качество жизни больных и характеризуется хорошей переносимостью.

Международными рекомендациями препарат одобрен для применения в первой линии терапии диссеминированного светлоклеточного и несветлоклеточного ПКР у пациентов с неблагоприятным прогнозом.

Селективный ингибитор VEGFR-1, 2, 3 акситиниб (Инлита®, компания Pfizer) мощно подавляет ангиогенез и пролиферацию опухолевых

клеток и приводит к достоверному улучшению безрецидивной выживаемости больных распространенными формами ПКР.

Акситиниб более чем в два раза превосходит сорафениб по частоте объективного ответа и имеет благоприятный профиль безопасности при длительном применении. В ходе исследований показано, что артериальная гипертензия, развивающаяся на фоне таргетной терапии акситинибом, служит предиктором эффективности. Акситиниб – первый таргетный препарат, для которого официально зарегистрирована возможность повышения дозы на фоне лечения.

На основании результатов клинических исследований препарат Инлита® рекомендован в качестве стандарта второй линии терапии мПМКР после цитокинов и ингибиторов тирозинкиназ. ☺

¹⁶ Motzer R.J., Escudier B., Tomczak P. et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14. № 6. P. 552–562.

¹⁷ 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.