



Новые лекарства в лечении метастатического рака почки

Д.М.Н. С.Л. ГУТОРОВ, к.м.н. Е.И. БОРИСОВА, А.Р. ТАНДЕЛОВА

Результаты современного лечения метастатического рака почки далеки от совершенства. Это обусловлено полиморфизмом опухоли и наличием альтернативных путей передачи сигнала, определяющих резистентность к лечению. Наиболее рациональным направлением улучшения лечебных результатов представляется одновременная блокада нескольких сигнальных путей, реализованная при создании новых препаратов.

За последние 5 лет эффективность лечения метастатического рака почки существенно повысилась за счет внедрения в клиническую практику новых препаратов – блокаторов сигнальных путей, играющих ключевые роли в генезе опухоли. Несмотря на улучшение лечебных результатов, эффективность новых, рекомендованных для клинической практики лекарств далека от идеальной. Это связано с полиморфизмом опухоли и наличием альтернативных путей передачи сигнала, определяющих резистентность к лечению. В настоящее время наиболее перспективной представляется одновременная блокада нескольких сигнальных путей, лежащая в основе разработки новых молекул. При метастатическом раке почки, в сравнении с другими солидными опухолями, ежегодно исследуется наибольшее число новых препаратов и их комбинаций. Можно выделить несколько наиболее перспективных.

Форетиниб

Судя по имеющимся литературным данным, папиллярный рак почки

(как наследственный, так и спорадический), как правило, малочувствителен к антиангиогенной терапии и цитокинам. В настоящее время при данной форме рака выявлены мутации и/или амплификации, активирующие патологический путь MET, блокада которого потенциально может оказать лечебный эффект. При папиллярном раке почки в рамках II фазы была изучена эффективность форетиниба бисфосфата – таргетного мультикиназного ингибитора MET-, VEGF-, RON-, AXL- и TIE-2-рецепторов для приема внутрь [1].

В исследование было включено 74 больных, получавших форетиниб в одном из двух режимов: 240 мг в сутки в дни 1–5-й каждые 2 недели (37 больных) и 80 мг в сутки ежедневно постоянно (37 больных). Основной целью исследования была частота достижения объективного эффекта, оцениваемая как уменьшение измеряемых проявлений болезни не менее чем на 25%. Стратификация проводилась на основании наличия или отсутствия активации патологического пути MET.

Объективный эффект во всей популяции составил 13,5%, медиана выживаемости без прогрессирования – 9,3 мес. К моменту публикации медиана общей выживаемости не достигнута, при 70% 1-годовой выживаемости. Значимыми (3–4-й степени) побочными эффектами приема форетиниба были слабость (6,8%), гипертензия (50%) и диарея (6,8%). Отмечена высокая частота нефатальных случаев эмболии легочной артерии (11%) на фоне лечения. Авторами отмечено, что эффективность, частота развития и степень выраженности побочных эффектов не зависели от режима приема форетиниба.

Анализировали маркеры плазмы крови, отражающие потенциальный эффект ингибирования MET и VEGFR, но связь их изменения с частотой достижения эффекта и временем без прогрессирования не установлена.

На сегодняшний день это наиболее крупное исследование у больных папиллярным раком почки. Форетиниб является первым лекарством, имеющим значимый лечебный эффект при данном подтипе опухоли.

Акситиниб

Селективный ингибитор второго поколения рецепторов VEGF 1, 2 и 3 типа акситиниб продемонстрировал высокую лечебную эффективность во второй линии терапии при светлоклеточном раке почки. В раннем исследовании у 52 больных, рефрактерных к цитокинам, объективный эффект составил 44%.



Были достигнуты высокие показатели выживаемости без прогрессирования (13,7 мес.) и общей выживаемости, составившей 29,9 мес. [2]. По данным обновленного анализа 5-летней выживаемости (медиана наблюдения в популяции составила 5,9 лет) было установлено, что из 52 больных 35 умерли вследствие прогрессирования болезни, 5 – по неустановленной причине и 2 вышли из-под наблюдения. При этом 10 больных живы до настоящего времени, 5-летняя выживаемость составила 20,6% (95% ДИ 10,9–32,4%), что является высоким показателем эффективности терапии второй линии [3]. Более объективно об эффективности препарата во второй линии лечения можно судить по результатам сравнительного исследования (III фаза) акситиниба и сорафениба [4]. В исследование включено 723 больных светлоклеточным раком почки, у которых наблюдалось прогрессирование после первой линии терапии сунитинибом (54% больных), бевацизумабом (8% больных), темсиролимузом (3% больных) или цитокинами (35%, 251 больной). В рандомизированном исследовании (1:1) больные получали акситиниб (в начальной дозе 5 мг 2 раза в сутки с последующим увеличением дозы до 7 мг 2 раза в сутки и 10 мг 2 раза в сутки) или сорафениб 400 мг 2 раза в сутки. Лечение акситинибом получил 361 больной, сорафенибом – 362. Обе группы были сбалансированы по исходным характеристикам больных. Медиана выживаемости без прогрессирования была выше у больных, получавших акситиниб, – 6,7 против 4,7 мес. в группе сорафениба ($p = 0,0001$). По обновленным данным [5], максимальный эффект был достигнут у пациентов, получавших цитокины в первой линии терапии. В этой подгруппе медиана выживаемости без прогрессирования у получавших акситиниб составила 12,0 мес. ($n = 126$) в сравнении с 6,6 мес. у получавших сорафениб ($n = 125$), $p = 0,0001$; медиана общей выживаемости была статистически недостоверно выше в группе акситиниба (29,4 против 27,8 мес., $p = 0,144$).

Наиболее низкая эффективность второй линии терапии была у больных, имевших прогрессирование после сунитиниба. В этой подгруппе также продемонстрировано преимущество акситиниба над сорафенибом: медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,8 мес. против 3,4 мес. соответственно ($p = 0,0107$).

В общей популяции пациентов частота достижения объективного эффекта была выше в группе акситиниба, составив 19,4% в сравнении с 9,4% в группе сорафениба ($p = 0,0001$).

В целом побочные эффекты всех степеней выраженности в обеих группах были сравнимы. Лечение акситинибом чаще осложнялось гипертензией (40% против 29%), слабостью (39% против 32%), дисфонией (31% против 14%) и гипотиреозом (19% против 8%). В свою очередь, прием сорафениба чаще осложнялся ладонно-подошвенным синдромом (27% против 51%), кожной сыпью (13% против 32%), алопецией (4% против 32%), анемией (4% против 12%).

Таким образом, в этом исследовании было показано, что применение акситиниба во второй линии терапии имеет значимое преимущество в лечебной эффективности по сравнению с использованием сорафениба (стандартный препарат второй линии терапии): при лечении акситинибом выше как объективный эффект, так и медиана выживаемости без прогрессирования при сравнимой частоте побочных эффектов. Недавно представлены предварительные результаты эффективности акситиниба в первой линии терапии [6]. Исследование II фазы предусматривало режим лечения с эскалацией дозы, исходя из имеющихся данных о прямо пропорциональной связи дозы акситиниба с лечебной эффективностью. На основе индивидуальной переносимости стартовая доза 10 мг в сутки повышалась до максимальной – 20 мг в сутки (по аналогии с предыдущим исследованием). Больные в течение четырехнедельного вводного курса получали акситиниб 10 мг в сутки (по 5 мг в 2 приема). Затем,

при отсутствии в течение двух последовательных недель повышения артериального давления (АД) до значений более 150/90 мм рт. ст., акситиниб-ассоциированной токсичности выше 2-й степени и редукции дозы, больные, принимающие не более 2 антигипертензивных препаратов, были рандомизированы в две группы: группу А, пациенты которой получали акситиниб 10 мг в сутки + дополнительно 10 мг в сутки (суммарно 20 мг в сутки), и группу В, пациенты которой получали акситиниб 10 мг в сутки + плацебо. Больные, не отвечающие условиям повышения дозы, продолжали прием в исходной дозе – 10 мг в сутки (группа С).

Применение акситиниба во второй линии терапии имеет значимое преимущество в лечебной эффективности по сравнению с использованием сорафениба.

Общее количество включенных в исследование больных насчитывало 203 (из них 112 в группах А и В и 91 – в группе С). Объективный эффект составил 40,2% в группах А и В (заслепленный анализ) и 56% в группе С. Возможно, более высокие показатели в группе С были результатом корреляции частоты и степени развития побочных эффектов с эффективностью лечения, по аналогии с другими антиангиогенными препаратами. Были достигнуты высокие медианы выживаемости без признаков прогрессирования, составившие 13,7 мес. в группах А и В и 12,2 мес. в группе С (разница недостоверна). Данные об общей выживаемости не представлены.

Таким образом, акситиниб уже в настоящее время является препаратом предпочтительного выбора во второй линии лечения метастатического рака почки, согласно рекомендациям NCCN v. 2.2012, и, судя по предварительным данным, имеет хорошие перспективы в качестве препарата первой линии терапии.



Тивозаниб

Тивозаниб – малая молекула, ингибитор тирозинкиназ к VEGFR-1, -2 и -3, по механизму действия сходен с акситинибом.

В рамках исследования II фазы эффективность тивозаниба была изучена у 272 больных, ранее не получавших антиангиогенной терапии [7]. У 83% включенных в исследование больных был светлоклеточный рак почки, у 73% – в анамнезе нефрэктомия, 46% ранее получали лекарственное лечение. Во всей группе объективный эффект составил 30%, медиана выживаемости без прогрессирования – 11,7 мес.

Возможно, тивозаниб окажется первым ингибитором тирозинкиназ, который безопасно комбинируется с ингибиторами mTOR в полных дозах.

При светлоклеточном раке почки наилучшие результаты установлены у больных с выполненной нефрэктомией: объективный эффект был достигнут у 36% больных, а медиана выживаемости без прогрессирования составила 14,8 мес. Наиболее часто лечение осложнялось повышением артериального давления (45% – все степени тяжести, 12% – 3-й и 4-й степени) и дисфонией (22%).

Эти высокие лечебные результаты были подтверждены последующим исследованием III фазы [8], в которое было включено 517 больных светлоклеточным раком почки, ранее получивших не более одной линии терапии по поводу метастазов (за исключением антиангиогенных препаратов и ингибиторов mTOR). Больные были рандомизированы в соотношении 1:1 на лечение тивозанибом в дозировке 1,5 мг в сутки в течение 3 недель с последующим 1-недельным интервалом (n = 260) или сорафенибом в дозировке 800 мг в сутки ежедневно (n = 257). Медиана выживаемости без прогрессирования в общей группе была достоверно выше у паци-

ентов, получавших тивозаниб, – 11,9 мес. в сравнении с 9,1 мес. у получивших сорафениб (p = 0,042). Медиана выживаемости без прогрессирования у ранее не леченных больных (70% в каждой подгруппе) была выше на фоне лечения тивозанибом – 12,7 мес. в сравнении с 9,1 мес. на фоне сорафениба (p = 0,037). В общей популяции частота достижения объективного эффекта была выше для тивозаниба в сравнении с сорафенибом, составив 33% против 23% соответственно (p = 0,014). Медиана общей выживаемости к настоящему времени не достигнута.

Наиболее часто лечение тивозанибом осложнялось повышением АД: 46% (все степени) и 26% (3-я степень), диареей (22/2%), слабостью (18/5%), нейтропенией (10/2%).

Продemonстрированная высокая лечебная эффективность тивозаниба позволяет предположить, что в ближайшее время данный препарат будет включен в стандарты лечения 1–2-й линии терапии метастатического светлоклеточного рака почки.

Возможно, тивозаниб окажется первым ингибитором тирозинкиназ, который безопасно комбинируется с ингибиторами mTOR в полных дозах. К настоящему времени имеются данные исследования Ib фазы, в котором одновременно назначали тивозаниб и темсиролимус у 28 больных метастатическим светлоклеточным раком почки, 20 (71%) из которых ранее получали анти-VEGF-терапию [9]. Максимально переносимые дозы тивозаниба и темсиролимуса соответствовали таковым, рекомендуемым для применения в монотерапии, – 1,5 мг в сутки и 25 мг в неделю соответственно. Медиана продолжительности лечения составила 21,1 недели. Проявлений дозолимитирующей токсичности не наблюдали. Об эффективности режима объективно судить трудно, однако у 28% больных при прогрессировании после антиангиогенной терапии был достигнут объективный эффект и у 64% наблюдалась длительная стабилизация заболевания на срок не менее 6 мес.

Довитиниб

В 2011 г. были представлены данные лечения довитинибом – ингибитором факторов ангиогенеза, включая FGFR и рецепторов к VEGFR [10]. В рамках исследования I фазы была изучена максимально переносимая доза, составившая 500 мг в сутки в течение 5 дней с последующим 2-дневным интервалом, еженедельно. Лечение получили 59 больных метастатическим светлоклеточным раком почки, при прогрессировании после применения ингибиторов VEGFR и/или mTOR. Основными осложнениями лечения были тошнота – 73% (все степени), 9% (3-я степень); диарея – 64% (все степени), 9% (3-я степень); рвота – 56% (все степени), 5% (3-я степень); снижение аппетита – 48% (все степени), 7% (3-я степень); асцит – 36% (все степени), 2% (3-я степень) и слабость – 36% (все степени), 10% (3-я степень). Эффективность оценена у 51 больного. Частичный эффект был достигнут у 4 (8%) больных, стабилизация болезни на срок не менее 4 мес. – у 19 (37%) пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,1 мес., общей выживаемости – 10,2 мес. На фоне лечения отмечено статистически значимое снижение растворимого VEGFR-2 (p < 0,0001) и повышения уровня FGF23 в плазме крови (p < 0,0001), что, вероятно, является следствием ингибирования VEGFR и FGFR. В представленном кратком обзоре освещена лишь небольшая часть исследуемых при метастатическом раке почки новых лекарств, на наш взгляд имеющих наибольшие перспективы внедрения в клиническую практику в ближайшее время. Их эффективность, судя по представленным данным, превышает таковую препаратов, рекомендованных для применения в первой и второй линиях лечения. Наиболее интересными представляются результаты исследования при относительно редком папиллярном подтипе опухоли, резистентном в подавляющем большинстве случаев к известной лекарственной терапии. ☺