



Комбинированное или последовательное назначение таргетных препаратов: pro & contra

На V Конгрессе Российского общества онкоурологов, прошедшем в октябре 2010 г., одной из самых дискутируемых тем была таргетная терапия метастатического почечно-клеточного рака. Актуальность этой проблемы настолько высока, что уже в декабре корпорация «Байер» собрала симпозиум «Новые принципы терапии рака почки». Симпозиум прошел в рамках XIV Российского онкологического конгресса.

Несмотря на то что почечно-клеточный рак (ПКР) не входит в пятерку ведущих злокачественных новообразований, это одна из наиболее агрессивных, быстро растущих форм, представляющих значительную проблему для совре-

менной онкоурологии. Сегодня ПКР занимает третье место по уровню заболеваемости среди опухолей мочеполовой системы. Повышенное внимание у российских онкологов вызывают и темпы роста заболеваемости ПКР – по этому показателю

среди опухолей мочеполовой системы он устойчиво удерживает второе место (43,9%), уступая лишь раку предстательной железы. В прошлом году в России это заболевание было выявлено более чем у 18,5 тыс. больных.



Новые принципы терапии рака почки

Современные возможности комбинированной терапии рака почки

Вопросы комбинированной терапии рака почки осветил проф. Борис Яковлевич АЛЕКСЕЕВ (д.м.н., ученый секретарь Российского общества онкоурологов, ведущий научный сотрудник Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, Москва). Он напомнил коллегам, что еще несколько лет назад лечение метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) казалось неразрешимой проблемой. Поскольку эта форма рака устойчива ко многим стандартным схемам терапии противоопухолевыми средствами, врачам приходилось заниматься только симптоматическим лечением с помощью иммунотерапии. В их арсенале были только интерферон-2-альфа-лейкоцитарный человеческий и интерлейкин-2 рекомбинантный человеческий. Хотя до сих пор не появились радикальные способы лечения мПКР, возможности его терапии значительно расширились благодаря прогрессу молекулярной биологии, выявившей ряд путей передачи сигнала в патогенезе развития и прогрессирования ПКР. А это в свою очередь привело к открытию новых препаратов для лечения мПКР, подавляющих опухолевую пролиферацию и ангиогенез. Таким образом, онкоурологи получили возможность добиваться ремиссии на месяцы, а то и на годы. С появлением таргетных препаратов коренным образом изменилась стратификация пациентов по группам прогноза в частности и стандарты лечения в целом. В Германии и в других европейских странах ингибитор тирозинкиназы сорафениб (Нексавар®) одобрен для лечения мПКР у больных, уже получавших цитотикины, и у тех, кому они не были показаны. Современные руководства по лечению этой формы рака, разработанные Европейской урологической ассоциацией, также включают ингибитор тирозинки-

наз сунитиниб (Сутент®), препарат моноклональное антитело бевацизумаб (Авастин®) в сочетании с интерферонами, а также ингибитор белка mTOR темсиролимус (Торизел®) для больных с плохим прогнозом.

Во всем мире сегодня стандартом лечения пациентов с мПКР является последовательная терапия – переход на препарат с другим механизмом действия. В России зарегистрировано несколько препаратов с молекулярно-направленным действием на различные пути опухолевого роста: одни подавляют ангиогенез в опухоли, другие – пролиферацию опухолевых клеток, третьи влияют на обменные процессы в клетках, тормозя их развитие. Меняя мишени, можно воздействовать на разные механизмы и избежать перекрестной резистентности между препаратами. Этот метод уже сейчас дает онкоурологам возможность существенно увеличить выживаемость больных мПКР. Тем не менее даже в два раза увеличенная выживаемость уже не устраивает ни врачей, ни пациентов. Дело в том, что на фоне применения этой тактики заболевание опять начинает прогрессировать.

В этой связи требуется разработка новых лечебных стратегий, которые позволят перевести заболевание в хроническую форму. Предположительно, эту задачу может решить комбинированная терапия. Клиницисты активно ищут оптимальные комбинации препаратов, изучают их эффективность и безопасность, возможности увеличения частоты объективных ответов, показателей выживаемости и качества жизни больных.

«Появление таргетных препаратов способствовало значимому изменению тактики лечения и улучшению прогноза для больных метастатическим ПКР, – объясняет профессор Алексеев. – Однако развивающаяся резистентность



и непереносимость препаратов говорят о необходимости новых клинических исследований, поиска более совершенных лекарственных средств и схем лечения, направленных на улучшение показателей выживаемости и качества жизни больных. Моя задача – показать, имеют ли право на существование комбинированные соединения таргетных препаратов».

Клиницисты рассматривают несколько возможных вариантов комбинированной терапии. К первому относят комбинирование препаратов, блокирующих HIF – VEGF-путь на нескольких уровнях (вертикальная блокада), например препараты, ингибирующие VEGF и его рецепторы. Другой вариант подразумевает параллельное блокирование нескольких нисходящих после HIF-сигнальных путей (препараты, блокирующие VEGF, PDGF, EGF-факторы и их рецепторы) и ингибирование других путей, таких как mTOR (горизонтальная блокада). К еще одному рациональному подходу относят комбинацию двух препаратов, один из которых может модулировать действие на цель второго препарата, увеличивая таким образом эффективность последнего.

Комбинация различных таргетных препаратов, по мнению сторонников этой стратегии, может привести к увеличению частоты полных ответов, достижению значительной эффективности у боль-

Онкология

шего числа пациентов в течение более продолжительных периодов. Длительные ремиссии с медианой в 2–3 года были бы желаемым результатом. Кроме того, применение комбинации таргетных препаратов может способствовать уменьшению дозировок, а следовательно, приведет к уменьшению токсичности и снижению стоимости лечения. Недавно апологеты этой позиции получили более весомые аргументы: данные ряда клинических исследований показали достаточно высокую эффективность и приемлемую переносимость некоторых комбинаций.

Одна из таких комбинаций – сунитиниб + темсиролимус – рассматривалась в исследовании II фазы. В него были включены как нелеченные больные, так и пациенты после терапии (препараты в дозировках 10 мг, предшествующая нефрэктомия). Это исследование показало достоверно высокий ответ на лечение. Было выявлено уменьшение раковой опухоли у 79% первичных пациентов и у 73% пациентов, которые до этого получали ингибиторы тирозинкиназ. Частота частичных ответов составила 28 и 20% соответственно. Стабилизация процесса наблюдалась более чем у половины больных.

Еще в одном исследовании II фазы изучалась перспективная комбина-

ция сорафениб + сунитиниб. В исследование включили больных со всеми гистологическими формами рака почки, с разными прогнозами, нелеченных и принимавших ингибиторы тирозинкиназ, причем предшествующая нефрэктомия была необязательна. Здесь препараты назначались в дозировках ниже нормы: сорафениб – 200 мг 2 раза в сутки, сунитиниб – 5 мг. Были получены следующие результаты: общий ответ – 46%; медиана без прогрессирования; более 11 мес. без рецидивного лечения. При этом 10 пациентов из 48 наблюдаются без длительного прогрессирования в среднем 18 месяцев. При сравнении с результатами монотерапии теми же препаратами в стандартных дозировках выяснилось, что частота ответа была примерно в 10 раз, а медиана времени прогрессирования – в 2 раза меньше, чем при комбинированном лечении.

«Отмечу еще один момент, – продолжил Б.Я. Алексеев, – свидетельствующий в пользу комбинированного применения таргетных препаратов. К сожалению, в рандомизированных исследованиях, в которых были проведены монотерапия или комбинация сунитиниба с интерфероном, далеко не все пациенты, получавшие монотерапию в качестве первой линии,

в последующем смогли продолжить лечение. Это произошло по разным причинам – в первую очередь в связи с тяжестью состояния пациентов и развитием нежелательных реакций. Таким образом, примерно 40% больных, а может быть и больше, из тех, кому мы назначаем первую линию, не получают терапии второй и тем более третьей линии. В этой связи вполне вероятно, что комбинация сорафениба и сунитиниба как раз и позволит в первой линии увеличить безрецидивную выживаемость пациентов, то есть комбинация этих препаратов будет более эффективной, чем последовательное назначение».

В конце своего выступления профессор Алексеев, подчеркнув потенциальные возможности комбинированной терапии при мПКР, обратил внимание собравшихся врачей на целый ряд вопросов, все еще ожидающих своего решения. В каких случаях таргетные препараты целесообразно назначать в качестве монотерапии, а в каких – в комбинации? Насколько очевидны эффективность и безопасность комбинированной терапии, ведь на данном этапе проведено небольшое количество исследований и они не завершены (I или II фазы)? Не приведет ли понижение дозы (с целью уменьшения токсичности) к снижению эффективности терапии?

Принципы последовательной терапии рака почки с использованием тирозинкиназных ингибиторов

Именно с проблемы недостаточности достоверных данных по методике комбинированной терапии начал свое выступление проф. Всеволод Борисович МАТВЕЕВ (д.м.н., президент Российского общества онкоурологов, заведующий отделением урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва). В.Б. Матвеев привел следующий аргумент: «Без доказательной медицины у специалистов пока нет оснований использовать комбина-

цию таргетных препаратов в рутинной практике». Он выступил в защиту стратегии последовательной терапии. «Несмотря на то что не все больные отвечают на лечение таргетными препаратами, в целом выживаемость без прогрессирования пациентов увеличивается вдвое: с 5 до 10–11 месяцев, – констатировал профессор. – Нельзя не заметить увеличения общей выживаемости этих больных – практически вдвое, а в целом





Новые принципы терапии рака почки

ряде исследований показано максимальное увеличение этого показателя до 26 месяцев».

На вопрос из зала – а что же предложить пациентам через 10–11 месяцев, когда рак начинает прогрессировать, даже при успешной таргетной терапии? – В.Б. Матвеев ответил следующее: «При прогрессировании после первой линии терапии врач назначает второй препарат – пациент опять прогрессирует, назначается третий... Как результат мы продлеваем безрецидивную выживаемость. Это и есть наша основная цель, поскольку еще ни один таргетный препарат никогда не вылечил».

Далее профессор Матвеев подробно остановился на препаратах, используемых в онкоурологии. Так как в патогенезе рака почки принимают участие различные сигнальные пути, то и воздействовать на них можно разными способами, назначая последовательно агент за агентом. Вполне оправданно, по мнению В.Б. Матвеева, использование агентов одной лекарственной группы. Казалось бы, теоретически эти препараты воздействуют на одни и те же рецепторы, но аффинитет у них различен, а значит, можно ожидать неодинаковую эффективность этих препаратов. Онкологи последовательно назначают ингибиторы тирозинкиназы, потому что больные, не отвечающие на первую линию терапии, часто имеют хороший общий статус, позволяющий проведение второго уровня терапии. Исследования показали частичную перекрестную резистентность или ее отсутствие между препаратами этой группы.

К настоящему времени проведен целый ряд исследований II и III фазы, в которые были включены более 600 пациентов. В разных последовательностях изучалась эффективность сунитиниба и сорафениба после первой линии терапии (в качестве первой линии терапии допускаются почти все существующие препараты – сунитиниб, сорафениб, темсиролимус или цитокины); темсиролимуса и сорафениба в качестве второй

линии терапии после терапии сунитинибом; эффективность последовательности – сначала сорафениб, сунитиниб, затем сунитиниб, сорафениб.

В качестве примера докладчик привел результаты крупного ретроспективного исследования, где изучались данные 144 пациентов, получавших одну, две и даже три терапии таргетными препаратами. Последовательность была различной: некоторые пациенты получали сначала сунитиниб, потом сорафениб; другие – сорафениб, затем сунитиниб. Исследователи обратили внимание на то, что при назначении сорафениба в качестве первой линии, а сунитиниба в качестве второго препарата, медиана продолжительности лечения больше.

«Профессор Алексеев в качестве недостатка последовательного назначения таргетных препаратов отметил, что не все пациенты доходят до второй линии, – полемизирует профессор Матвеев. – Однако результаты исследования вполне убедительно показывают: определенные последовательности препаратов – сорафениб, затем сунитиниб или бевацизумаб в качестве второго препарата – достоверно увеличивают почти в два раза число больных, которые смогли получить вторую линию терапии. У последовательности сорафениб, сунитиниб есть и еще одно преимущество: медиана времени до прогрессирования – 78 недель против 37».

В пользу сорафениба как таргетного агента первой линии говорят и результаты крупного ретроспективного исследования, в котором приняли участие 5 итальянских центров (170 больных). 83 пациента получали сначала сорафениб, а затем сунитиниб, а 87 – сунитиниб и потом сорафениб. Выживаемость без прогрессирования при первой линии терапии была примерно одинакова, но при второй линии терапии выживаемость без прогрессирования была значительно лучше у пациентов, которые получали сорафениб в качестве первой линии таргетного агента, и составила 89 мес. по сравнению с

4,2 мес. у пациентов, лечившихся сунитинибом.

Кроме того, было показано, что пациенты, которые получали сорафениб в качестве первой линии терапии, имели лучшее качество жизни, лучшую переносимость лечения, чем другие пациенты.

Тем не менее, несмотря на эффективность таргетных препаратов, резистентность все же наступает. В этот период сторонники последовательного назначения препаратов рекомендуют переходить на ингибиторы mTOR. Свою позицию они обосновывают результатами рандомизированного исследования III фазы, где темсиролимус (ингибируя тирозинкиназные пути mTOR опосредованно через Akt-сигнальные пути, снижает уровни HIF и VEGF) показал свою эффективность как после лечения сорафенибом, так и после лечения сунитинибом.

«Практически после любой комбинации назначения таргетных препаратов, когда исчерпаны все возможности последовательного назначения ингибиторов тирозинкиназы, можно рассчитывать на положительный эффект от назначения ингибиторов mTOR в качестве третьей, четвертой линией, – подытоживает В.Б. Матвеев. – В отличие от комбинаций, еще не признанных доказательной медициной, в сегодняшней клинической практике можно использовать только последовательное назначение ингибиторов тирозинкиназы (в частности, сорафениба в качестве первой единицы и сунитиниба в качестве второй линии), которые обеспечивают наилучшую переносимость, наилучшее качество жизни и большую выживаемость без прогрессирования».

Вместо заключения

Обсуждавшиеся на симпозиуме стратегии имеют одну цель – сделать mПМКР хроническим заболеванием. Участники дискуссии выразили надежду, что уже в скором времени новейшие исследования ответят на вопросы, как оптимально использовать таргетные препараты, в какой комбинации или последовательности. ☺

Онкология