

Метастатический рак почки: выбор терапии первой линии

Б.Я. Алексеев

МНИОИ им. П.А. Герцена, кафедра урологии с курсом онкоурологии ФПКМР РУДН,
кафедра онкологии МИУВ МГУПП

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

Современная практика назначения таргетных агентов у пациентов с метастатическим раком почки (РП) основана на результатах нескольких крупных многоцентровых рандомизированных исследований, в которых изучалась эффективность различных препаратов в различных клинических ситуациях. Большинство международных и национальных онкологических и урологических ассоциаций рекомендуют в качестве терапии первой линии у больных метастатическим РП с хорошим и промежуточным прогнозом 3 стандартных варианта лечения: бевацизумаб в комбинации с интерфероном, сунитиниб и pazopanib.

Одним из актуальных вопросов реальной клинической практики является обоснованный выбор препарата для проведения терапии первой линии. Критериями выбора препарата являются в первую очередь его эффективность и профиль токсичности. Кроме того, особенности статуса здоровья пациента, наличие различных интеркуррентных заболеваний, образ жизни и профессиональные особенности также влияют на выбор схемы лечения. В статье приводится сравнительный обзор эффективности и токсичности бевацизумаба в комбинации с интерфероном в различных дозах, сунитиниба и pazopanиба, на основании которого можно планировать в конкретной клинической ситуации выбор препарата для терапии больных метастатическим РП с хорошим и промежуточным прогнозом.

Ключевые слова: рак почки, таргетная терапия, безрецидивная выживаемость, нежелательные явления

Metastatic kidney cancer: Choice of first-line therapy

B. Ya. Alekseev

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute; Department of Urology with Course of Urologic Oncology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; Department of Oncology, Medical Institute for Postgraduate Training of Physicians, Moscow State University of Food Productions

The current practice in prescribing targeted agents for patients with metastatic kidney cancer (KC) is based on the results of a few large-scale multicenter randomized trials of the efficacy of different drugs in different clinical situations. Most international and national oncology and urology associations recommend 3 standard treatment options: 1) bevacizumab in combination with interferon; 2) sunitinib; 3) pazopanib as first-line therapy in patients with good and intermediate risk metastatic KC.

The valid choice of a drug for first-line therapy is one of the topical problems of real clinical practice. The criteria for choosing a drug are primarily its efficacy and toxicity profile. In addition, the specific features of a patient's health status, the presence of different intercurrent diseases, lifestyle, and professional peculiarities also affect the choice of a treatment regimen. The paper comparatively reviews the efficacy and toxicity of bevacizumab in combination with interferon at different doses, those of sunitinib and pazopanib, on the basis of which the choice of a drug for the therapy of patients with good and intermediate risk metastatic KC may be planned in a specific clinical situation.

Key words: kidney carcinoma, targeted therapy, relapse-free survival, adverse events

В настоящее время наиболее эффективным методом лекарственного лечения больных с метастатическим раком почки (РП) является таргетная терапия с применением препаратов, обладающих преимущественно антиангиогенным механизмом действия. Иммунотерапия цитокинами (интерферон (ИФН) альфа и интерлейкин-2) в большинстве случаев существенно уступает по эффективности терапии ингибиторами ангиогенеза, в связи с чем в качестве монотерапии может быть использована только у очень ограниченной группы больных. Современная практика назначения таргетных агентов у пациентов с РП основана на ре-

зультатах нескольких крупных многоцентровых рандомизированных исследований, в которых изучалась эффективность различных препаратов в различных клинических ситуациях. Общепринятым подходом к выбору того или иного препарата является определение линии терапии (первичная терапия у ранее не леченных больных или 2-я и последующие линии терапии у пациентов, уже получавших лекарственное лечение), а также стратификация больных на группы прогноза (хороший, промежуточный и плохой). Соответственно этим принципам большинство международных и национальных онкологических и урологи-

ческих ассоциаций (EAU, NCCN, ESMO и др.) рекомендуют в качестве терапии первой линии 4 стандартных варианта лечения: для больных групп благоприятного и промежуточного прогноза – бевацизумаб в комбинации с ИФН, сунитиниб и пазопаниб, для пациентов группы плохого прогноза – темсиролимус [1–3]. Данные рекомендации основаны на результатах рандомизированных исследований III фазы, в которых эффективность таргетных препаратов сравнивали с эффективностью ИФН или плацебо. Во всех протоколах было показано достоверное увеличение безрецидивной выживаемости (БРВ) больных при применении ингибиторов ангиогенеза.

Один из актуальных вопросов реальной клинической практики – выбор препарата для проведения терапии первой линии больных метастатическим РП групп хорошего и промежуточного прогноза, которые составляют большинство среди всех пациентов с генерализованным почечно-клеточным раком и у которых применение таргетных препаратов позволяет добиваться длительных ремиссий и высоких показателей общей выживаемости (ОВ). Критериями выбора препарата являются в первую очередь его эффективность и профиль токсичности. Кроме того, особенности статуса здоровья пациента, наличие различных интеркуррентных заболеваний, образ жизни и профессиональные особенности также в некоторой степени ограничивают применение того или иного препарата.

Эффективность терапии таргетными препаратами принято оценивать прежде всего по показателям БРВ, которая оценивается как время (в месяцах) до развития прогрессирования процесса. Показатели ОВ, достигнутые в исследованиях, не отражают в полной мере эффективность конкретного ингибитора ангиогенеза, так как в большинстве протоколов пациенты при прогрессировании получали 2-ю, а иногда и 3-ю линию таргетной терапии. Дополнительным критери-

ем эффективности терапии является уровень объективного ответа на лечение, определяемый как частота полных и частичных регрессий, оцениваемых по критериям RECIST. К настоящему времени проведено только 1 исследование III фазы (COMPARZ) по прямому сравнению препаратов, рекомендованных для применения в первой линии терапии метастатического РП, поэтому для сравнения эффективности различных вариантов лечения можно использовать данные о БРВ и уровне объективного ответа, полученные из сходных по дизайну исследований II и III фазы (табл. 1 [4–6]).

Как видно из представленных в табл. 1 данных, БРВ при использовании различных препаратов в исследованиях III фазы существенно не отличается и колеблется от 8,4 до 11,1 мес. В то же время в протоколах II фазы отмечается существенное увеличение БРВ при применении схемы бевацизумаб + ИФН: до 16,8 мес в исследовании TORAVA и до 15,3 мес в исследовании BEVLiN [8, 10]. В то же время БРВ при применении сунитиниба в исследованиях II фазы не отличалась от времени до прогрессирования в исследованиях III фазы: 8,2 мес в протоколе TORAVA и 10,7 в протоколе RECORD-3 [8, 9]. Таким образом, БРВ при применении бевацизумаба + ИФН, сунитиниба и пазопаниба не различается. Увеличение БРВ до 15,3 мес, достигнутое при использовании схемы бевацизумаб + ИФН в исследовании BEVLiN, возможно, связано с лучшей переносимостью и соответственно меньшей частотой отмены лечения в связи с уменьшением дозы ИФН.

Частота объективного ответа, достигнутая при применении бевацизумаба + ИФН, сунитиниба и пазопаниба, существенно не различается, за исключением исследования III фазы по сравнению сунитиниба с ИФН [4]. В остальных протоколах II–III фазы частота объективного ответа достигает 25–32 %,

Таблица 1. БРВ и объективный ответ на терапию первой линии у больных метастатическим РП с хорошим и промежуточным прогнозом

Протокол	Фаза	Препарат	Число больных	Время до прогрессирования, мес	Объективный ответ, %
NCT00098657 [4]	III	Сунитиниб	335	11	47
AVOREN [5]	III	Бевацизумаб + ИФН	327	10,2	31
VEG105192 [6]	III	Пазопаниб	155	11,1	32
COMPARZ [7]	III	Сунитиниб	553	9,5	25
		Пазопаниб	557	8,4	31
TORAVA [8]	II	Сунитиниб	42	8,2	–
		Бевацизумаб + ИФН	41	16,8	–
RECORD-3 [9]	II	Сунитиниб	233	10,7	26,6
BEVLiN [10]	II	Бевацизумаб + ИФН	146	15,3	28,8

Таблица 2. Частота нежелательных явлений, связанных с ингибированием VEGF и VEGFR, зарегистрированных в исследованиях III фазы

Нежелательные явления (все степени)	Число пациентов, %		
	Бевацизумаб + ИФН (AVOREN) [5]	Сунитиниб [4]	Пазопаниб [6]
Гипертензия	26	30	40
Протеинурия	18	–	–
Кровотечение, в том числе носовое	33	12	–
Венозная тромбоэмболия	3	–	–
Нарушение заживления ран	1	–	–

что подтверждает равную эффективность данных таргетных препаратов.

Побочные реакции и осложнения, связанные с терапией антиангиогенными препаратами, различаются в зависимости от того, на какие мишени воздействует тот или иной препарат. Так, бевацизумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело и является специфическим ингибитором сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), который играет ключевую роль в патогенетическом пути прогрессирования почечно-клеточного рака [11]. В связи с этим специфическая токсичность препарата связана только с угнетением биологической активности VEGF. В то же время сунитиниб и пазопаниб относятся к мультитаргетным ингибиторам тирозинкиназ, мишенями которых являются не только рецепторы к VEGF (VEGFR), но и рецепторы к PDGF, c-KIT, FLT3 и др. Возможно, именно с мультитаргетным механизмом действия сунитиниба и пазопаниба связан более широкий спектр токсичности данных препаратов.

Нежелательные явления, зарегистрированные в исследованиях III фазы, которые патогенетически наиболее связаны с ингибированием VEGF и VEGFR, представлены в табл. 2. Как видно из таблицы, наиболее специфической токсичностью, присущей бевацизумабу, является протеинурия. Кроме того, при применении авастина чаще наблюдались геморрагические и тромбоэмболические осложнения. В то же время частота развития артериальной гипертензии была выше при терапии сунитинибом и пазопанибом.

Прямая взаимосвязь между назначением бевацизумаба и развитием венозных тромбозов и тромбоэмболий не доказана. В большом ретроспективном анализе, включавшем 6055 больных из 10 рандомизированных исследований, в которых сравнивали комбинацию химиотерапии с бевацизумабом и только химиотерапию, не было выявлено достоверных различий в частоте развития тромбоэмболических осложнений [12]. В группе пациентов, получавших бевациз-

умаб, частота тромбозов составила 10,9 %, в группе контроля (химиотерапия) – 9,8 % ($p = 0,13$). Независимыми факторами прогноза развития тромбоэмболических осложнений по результатам данного анализа являются тип опухоли, пожилой возраст больного, плохой соматический статус, тромбозы в анамнезе, прием антикоагулянтов.

Побочные реакции и осложнения, напрямую не связанные с блокадой VEGF, зарегистрированные в исследованиях III фазы, представлены в табл. 3. Диспепсические нежелательные явления (тошнота, рвота) характерны для ингибиторов тирозинкиназ (в большей степени для сунитиниба, в меньшей – для пазопаниба) и крайне редко наблюдаются при терапии комбинацией бевацизумаба и ИФН. Диарея при применении авастина наблюдалась только у 20 % больных, тогда как при применении пазопаниба – в 2,5 раза чаще (52 %), а при лечении сунитинибом – в 3 раза чаще (60 %). Для сунитиниба также характерны токсические проявления, которые практически не встречаются при применении бевацизумаба с ИФН и пазопаниба: снижение фракции выброса левого желудочка, гипотиреоз, стоматит, сыпь. Сунитиниб так же, как и сорафениб, может приводить к развитию такого специфического осложнения, как ладонно-подошвенный синдром, который нередко служит причиной снижения дозы или прерывания лечения препаратом.

Гематологические и биохимические нежелательные явления, возникающие при применении препаратов, рекомендованных для терапии первой линии у больных метастатическим РП, представлены в табл. 4. Как видно из таблицы, наиболее широкий спектр биохимических токсических проявлений характерен для пазопаниба. Особенно клинически значимым осложнением терапии пазопанибом является повышение уровня печеночных трансаминаз (53 %), в связи с чем назначение данного препарата нежелательно для больных с нарушением функции и хроническими

Таблица 3. Частота нежелательных явлений, не связанных с ингибированием VEGF, зарегистрированных в исследованиях III фазы

Нежелательные явления (все степени)	Число пациентов, %		
	Бевацизумаб + ИФН [5]	Сунитиниб [4]	Пазопаниб [6]
Снижение фракции выброса / сердечная недостаточность	—	13	—
Гипотиреоз	—	11	—
Диарея	20	60	52
Тошнота	13	52	26
Рвота	7	31	21
Стоматит	—	30	—
Ладонно-подошвенный синдром	—	29	—
Воспаление слизистых оболочек	—	20	—
Сыпь	—	19	—

Таблица 4. Частота гематологических и биохимических нежелательных явлений, зарегистрированных в исследованиях III фазы

Нежелательные явления (все степени)	Число пациентов, %		
	Бевацизумаб + ИФН [5]	Сунитиниб [4]	Пазопаниб [6]
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	—	—	53
Повышение уровня аспаратаминотрансферазы	—	—	53
Гипергликемия	—	—	41
Гипогликемия	—	—	17
Повышение общего билирубина	—	—	36
Гипофосфатемия	—	—	33
Нейтропения	7	77	34
Анемия	10	78	—
Тромбоцитопения	6	68	32

заболеваниями печени. Применение пазопаниба также нецелесообразно при наличии метастатического поражения печени. Гематологическая токсичность значительно чаще наблюдалась в регистрационных исследованиях при применении ингибиторов тирозинкиназ, чем бевацизумаба. Так, нейтропению наблюдали у 77 % больных, получавших сунитиниб, и у 34 % пациентов, получавших пазопаниб, тромбоцитопению — у 68 и 32 % пациентов соответственно. В то же время частота развития нейтропении и тромбоцитопении при лечении бевацизумабом с ИФН не превышала 7 и 6 %

соответственно. Возможное угнетение кроветворения необходимо учитывать при выборе варианта терапии у больных с исходно сниженными показателями нейтрофилов и тромбоцитов.

Наиболее значимыми с точки зрения переносимости и отмены лечения нежелательными эффектами, возникающими на фоне проведения терапии бевацизумабом и ИФН, являются побочные реакции, связанные с токсичностью ИФН: астения, утомляемость, головная боль, гриппоподобный синдром. В исследовании AVOREN авастин назначали в комбинации

Таблица 5. Частота нежелательных явлений при применении комбинации бевацизумаба с низкими дозами ИФН

Нежелательные явления (все степени)	Число пациентов, %			
	Бевацизумаб + ИФН 9 млн (AVOREN) [5]	Бевацизумаб+ИФН 3 млн (BEVLiN) [13]	Сунитиниб [4]	Пазопаниб [6]
Утомляемость	35	27	54	19
Астения	31	8	17	14
Головная боль	23	–	11	10
Гриппоподобный синдром	27	4	–	–

с ИФН в дозе 9 млн МЕ 3 раза в неделю, при этом ИФН-ассоциированные осложнения наблюдали достаточно часто: утомляемость – в 35 % случаев, астению – в 31 %, гриппоподобный синдром – в 27 % и головную боль – в 23 % случаев [5]. При развитии выраженной токсичности по условиям протокола дозу ИФН можно было снижать до 3–6 млн 3 раза в неделю. В последующем был проведен ретроспективный анализ в подгруппах больных, включенных в исследование AVOREN, которым редуцировали и не редуцировали дозу ИФН [13]. Дозу ИФН снижали в связи с развитием побочных эффектов у 131 больного в группе комбинации бевацизумаб + ИФН и у 97 пациентов в группе монотерапии ИФН. Было показано, что у больных с редуцированной дозой ИФН показатели БРВ были сопоставимы с выживаемостью больных, получавших полную дозу ИФН, а переносимость была лучше, чем в группе с полной дозой ИФН. Так, через 6 нед после снижения дозы ИФН частота развития утомляемости составила 8 %, гриппоподобного синдрома – 4 %, а астении – 1 %.

В 2008 г. для оценки эффективности и переносимости комбинации бевацизумаба с низкими дозами ИФН у больных метастатическим РП было инициировано проспективное мультицентровое исследование II фазы BEVLiN (Bevacizumab and Low-Dose Interferon). В период с декабря 2008 г. по февраль 2010 г. в исследование включили 147 больных из 39 исследовательских центров 12 стран. Исследуемое лечение получили 146 больных светлоклеточным метастатическим РП с хорошим и промежуточным прогнозом по шкале MSKCC и наличием нефрэктомии в анамнезе, не получавших ранее лекарственного лечения. Больные получали бевацизумаб в комбинации с ИФН в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю. Основными целями исследования были оценка переносимости лечения (частота нежелательных явлений, связанных с ИФН, III и более степени токсичности) и выживаемости без прогрессирования. Дополнительными изучаемыми параметрами являлись ОВ, частота объективного ответа и частота развития любых нежелательных явлений III–IV степени токсичности.

Частота объективного ответа у пациентов с изменяемыми очагами в исследовании BEVLiN ($n = 139$) составила 28,8 %. Медиана БРВ в популяции больных, получивших лечение, составила 15,3 мес, а частота выживаемости без прогрессирования – 58,2 % и 28,9 % на 12-м и 24-м месяце лечения соответственно. Медиана ОВ составила 30,7 мес. Таким образом, при сравнении с результатами лечения в подгруппе больных из исследования AVOREN, получавших бевацизумаб в комбинации с ИФН в дозе 9 млн МЕ (группа исторического контроля), можно констатировать, что снижение дозы ИФН до 3 млн МЕ не приводит к снижению эффективности лечения: медиана БРВ при использовании комбинации авастина с низкими дозами ИФН даже увеличилась на 5,1 мес.

В то же время частота ИФН-ассоциированных нежелательных явлений, зарегистрированных в исследовании BEVLiN, была значительно ниже, чем в исследовании AVOREN (табл. 5). Кроме того, частота астенизации и головной боли в протоколе BEVLiN была ниже, чем в исследованиях III фазы с сунитинибом и пазопанибом, а частота утомляемости при лечении авистином в комбинации с низкими дозами ИФН была на 27 % ниже, чем аналогичный показатель при применении сунитиниба.

Заключение

Выбор препарата первой линии терапии у больных метастатическим РП с хорошим и промежуточным прогнозом (бевацизумаб + ИФН, сунитиниб, пазопаниб) должен быть основан на оценке эффективности и токсичности схемы лечения с учетом сопутствующих заболеваний пациента. БРВ и уровень объективного ответа существенно не отличаются при применении данных препаратов в исследованиях III фазы. В 2 протоколах II фазы при лечении комбинацией бевацизумаба с ИФН удавалось достичь более высоких показателей БРВ, чем в других протоколах. Профиль токсичности препаратов различается в связи с различиями в механизме действия таргетных агентов. Бевацизумаб с ИФН следует с осторожно-

стью назначать больным с угрозой кровотечения или тромбоэмболии. Сунитиниб противопоказан у больных с выраженными аритмиями, сердечной недостаточностью, снижением функции щитовидной железы. У больных с плохо контролируемой артериальной гипертензией, выраженными диспепсическими расстройствами, снижением уровня нейтрофилов и тромбоцитов назначение сунитиниба и пазопаниба сопряжено с существенно более высоким риском осложнений, чем при применении бевацизумаба с ИФН. Возможное развитие ладонно-подошвенного синдрома при лечении сунитинибом следует учитывать у пациентов, чья профессиональная деятельность связана с мануальными навыками (музыканты, повара, хирурги и др.). Пазопаниб не показан больным с хроническими заболеваниями печени, повышенным

уровнем печеночных трансаминаз, а также нежелателен для пациентов с сахарным диабетом. Снижение дозы ИФН до 3 млн МЕ не приводит к снижению эффективности лечения комбинацией бевацизумаб + ИФН, но частота побочных эффектов значительно снижается. Одной из характеристик бевацизумаба, которая также должна учитываться, является внутривенное введение, позволяющее врачу каждые 2 нед контролировать наличие побочных эффектов и исключать влияние функции желудочно-кишечного тракта и приема пищи на биодоступность препарата. Таким образом, комбинация бевацизумаба с ИФН в дозе 3 млн – один из наиболее привлекательных вариантов первой линии терапии у больных метастатическим РП с хорошим и промежуточным прогнозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ljungberg B., Bensalah K., Bex A. et al. EAU Guidelines on renal cell carcinoma. http://www.uroweb.org/gls/pdf/10%20Renal%20Cell%20Carcinoma_LR.pdf.
2. National Comprehensive Cancer Network, Inc. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Kidney Cancer, V.2.2012. <http://www.nccn.org>. Accessed March 5, 2012.
3. Escudier B., Eisen T., Porta C. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7): vii65-vii71.
4. Motzer R.J., Hutson T., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3584–90.
5. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103–11.
6. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061–8.
7. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369(8):722–31.
8. Negrier S., Gwenaelle G., Peroll D. et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:673–80.
9. Motzer R.J., Barrios C.H., Kim T.M. et al. Record-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus (EVE) and second-line sunitinib (SUN) versus first-line SUN and second-line EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2013;31(suppl);abstr 4504.
10. Melichar B., Bracarda S., Matveev V. et al. A multinational phase II trial of bevacizumab with low-dose interferon- α 2a as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: BEVLiN. *Ann Oncol* 2013;24(9):2396–402.
11. Patard J.-J., Rioux-Leclercq N., Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006;49:633–43.
12. Hurwitz H.I., Saltz L.B., Van Cutsem E. et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1757–64.
13. Melichar B., Koralewski P., Ravaud A. et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon- α 2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008;19:1470–6.