

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, д.м.н., профессор, **А.С. КАЛПИНСКИЙ**, к.м.н., Московский научно-исследовательский онкологический институт им П.А. Герцена, кафедра урологии с курсом онкоурологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН, Москва

СОРАФЕНИБ В ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ

С открытием патогенетических путей развития метастатического почечно-клеточного рака (МПКР) и появлением таргетных препаратов прогноз течения заболевания и выживаемость этой группы больных значительно улучшились. Резистентность и непереносимость препаратов, развивающиеся при длительной терапии, индуцируют проведение новых клинических исследований и поиск новых препаратов и схем лечения. В статье обсуждаются результаты исследований эффективности и переносимости сорафениба как в первой, так и во второй линиях лечения МПКР.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназ, сорафениб, Нексавар

Почечно-клеточный рак (ПКР) – одно из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний. Ежегодно в мире выявляют около 210 тыс. новых случаев ПКР (из них две трети в развитых странах), что составляет около 2% в структуре онкологической заболеваемости [1].

В России в 2011 г. выявлено 19 657 больных со злокачественными новообразованиями почки. ПКР составляет 4,5% злокачественных новообразований у мужчин и 3% у женщин. По темпам прироста онкологической заболеваемости за период с 2001 по 2011 г. ПКР устойчиво занимает одно из ведущих мест (31,81%). Стандартизованный показатель заболеваемости населения России злокачественными опухолями почки составил 9,06 на 100 тыс. населения. Рост заболеваемости ПКР обусловлен как истинными причинами, так и улучшением ранней

диагностики. В настоящее время в 25–40% случаев заболевание выявляют случайно при профилактическом обследовании [2].

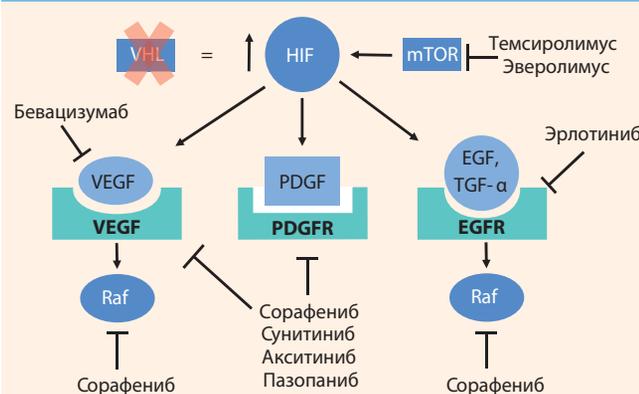
Несмотря на совершенствование методов диагностики данной патологии и высокую частоту выявления (40–60%) локализованного ПКР у 25–30% больных ПКР при первичном обследовании обнаруживают отдаленные метастазы. У 20–40% больных после радикально выполненного хирургического вмешательства диагностируют прогрессирование заболевания с появлением метастазов. Таким образом, распространенность запущенных форм и смертность от ПКР в мире и в России остаются высокими.

Открытие основных патогенетических путей развития ПКР, опосредованных через фактор, индуцируемый гипоксией HIF (HIF – Hypoxia-Inducible Factor), и сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor), а также через мишень рапамицина млекопитающих mTOR (mTOR – mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина млекопитающих), послужили импульсом к развитию нового лечебного направления в онкоурологии – таргетной терапии (рис. 1) [3–7].

В клинических исследованиях II и III фазы, посвященных изучению эффективности и переносимости таргетных препаратов, зарегистрировано увеличение показателей выживаемости без прогрессирования при умеренно выраженной токсичности и в некоторых исследованиях – увеличение показателей общей выживаемости больных МПКР. В настоящее время в арсенале онкологов и урологов имеются следующие таргетные препараты: сорафениб (Нексавар), сунитиниб (Сугент), темсиролимус (Торизел), бевацизумаб (Авастин), эверолимус (Афинитор), пазопаниб (Вотриент), акситиниб (Инлита). В литературе активно дискутируется вопрос о последовательном применении таргетных препаратов и выработке оптимальных режимов их применения для улучшения показателей выживаемости и качества жизни [8–10].

Существование многочисленных патогенетических путей развития ПКР обуславливает возможность последовательного применения таргетных препаратов, что позволяет полу-

Рисунок 1. Механизм действия таргетных препаратов [7]



Сокращения: HIF – Hypoxia-Inducible Factor; фактор, индуцируемый гипоксией, VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor, сосудистый эндотелиальный фактор роста; mTOR – mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина млекопитающих; PDGF – Platelet-derived growth factor, Тромбоцитарный фактор роста; EGF – Epidermal growth factor, Эпидермальный фактор роста; VHL – von Hippel-Lindau tumor suppressor, ген-супрессор опухолевого роста фон Хиппеля – Линдау, Raf – Rapidly accelerated fibrosarcoma kinase, Киназа, индуцирующая быстрое развитие фибросаркомы

чать эффект от таргетной терапии в случаях появления резистентности к другим антиангиогенным препаратам. Последовательное использование таргетных препаратов позволяет длительно лечить больных без прогрессирования и обеспечивает возможность применения оптимальных дозировок препарата и хорошую переносимость лечения.

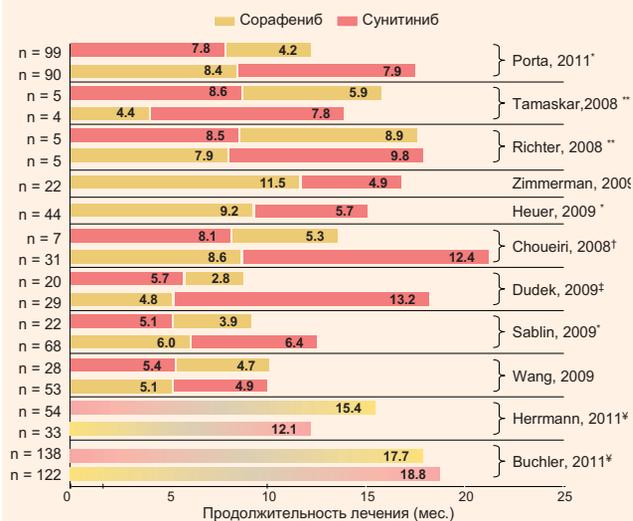
Клинический потенциал стратегии последовательного применения таргетных препаратов у пациентов с МПКР подтвержден рядом ретро- и проспективных клинических исследований (табл. 1, рис. 2), результаты которых указывают на отсутствие перекрестной резистентности между таргетными препаратами [6–38].

Наибольший опыт применения накоплен в отношении первых зарегистрированных и наиболее исследованных таргетных препаратов – сорафениба и сунитиниба, зарегистрированных FDA (FDA – Food and Drug Administration) в декабре 2005 г. и январе 2006 г. соответственно. Более 2 лет сорафениб и сунитиниб были единственными таргетными препаратами для лечения МПКР, в связи с чем проводилось изучение оптимальной последовательности их применения.

Сорафениб (Нексавар) относится к группе мультикиназных ингибиторов, действующих одновременно как на тирозинкиназы рецепторов (VEGFR-2, VEGFR-3, PDGF-b, RET, c-KIT, FLT-3), так и на серин/треониновые киназы (C-Raf, B-Raf) в опухолевых и эндотелиальных клетках.

Препарат сорафениб одобрили для терапии МПКР на основании данных регистрационного исследования III фазы TARGET (TARGET – Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial), в которое включили 903 больных МПКР после прогрессирования на фоне лечения цитокинами (большинство больных), гормональной или химиотерапии в первой линии. Больных рандомизировали в группы лечения сорафенибом или плацебо. Риск прогрессирования или смерти в

Рисунок 2. Ретроспективные клинические исследования с использованием последовательного назначения таргетных препаратов [25–38]



* Медиана выживаемости без прогрессирования; ** Средняя выживаемость без прогрессирования; † Продолжительность лечения; ‡ Время до прогрессирования; ¥ Общая выживаемость без прогрессирования.

группе больных, получавших сорафениб, оказался на 56% ниже, чем в группе плацебо (отношение рисков 0,44; 95% ДИ 0,35–0,55; уровень статистической значимости $p = 0,000001$, медиана выживаемости без прогрессирования 5,5 мес. против 2,8 мес., $p < 0,01$). Частичный ответ по критериям RECIST 1.0 зарегистрировали у 10% пациентов, получивших сорафениб, по сравнению с 2% в группе плацебо ($p < 0,001$). Окончательный анализ общей выживаемости после исключения пациентов из группы плацебо, получивших в последующем сорафениб,

Таблица 1. Проспективные клинические исследования с использованием последовательного назначения таргетных препаратов [11–24]

Препарат	Фаза исследования	Популяция больных	Количество больных	ОО, %	Медиана ВБП	Медиана ОБ
Эверолимус Плацебо [11–13]	III	сунитиниб и/или сорафениб рефрактерные	410	1	4,9 мес. 1,9 мес.	14,78 мес. 14,39 мес.
Сорафениб [14]	II	сунитиниб или бевацизумаб	37	0	3,8 мес.	-
Сорафениб [15]	II	сунитиниб	52	9,6	16 нед.	32 нед.
Сунитиниб [16]	II	бевацизумаб	61	23	30,4 нед.	47,1 нед.
Акситиниб [17]	II	сунитиниб и сорафениб цитокины и сорафениб сорафениб	62	7,1 27,6 25	7,1 мес. 9,1 мес. 7,8 мес.	11,5 мес. 18,5 мес. 9,2 мес.
Акситиниб [18]	II	сорафениб	62	22,6	7,4 мес.	13,6 мес.
Акситиниб Сорафениб [19–20]	III	сунитиниб	194 195	11,3 7,7	4,8 мес. 3,4 мес.	15,2 мес. 16,5 мес.
Темсиролимуc Сорафениб [21]	III	сунитиниб	259 253	7,7 7,9	4,3 мес. 3,9 мес.	12,3 мес. 16,6 мес.
Тивозаниб [22–24]	III	сорафениб	156	13	8,4 мес.	19,6 мес.

ОО – Объективный ответ, ВБП – Выживаемость без прогрессирования, ОБ – Общая выживаемость

также выявил статистически значимое преимущество в показателях общей выживаемости в группе сорафениба по сравнению с группой плацебо: отношение рисков 0,78; 95% ДИ 0,62–0,97; $p = 0,0287$, медиана общей выживаемости 17,8 мес. и 14,3 мес. соответственно ($p = 0,0287$) [39–41].

Медиана выживаемости без прогрессирования в исследованиях II и III фазы сорафениба в качестве препарата первой линии в лечении светлоклеточного МПКР варьирует от 5,7 до 9,1 мес. [22, 42], общая выживаемость (при использовании последующих линий таргетной терапии) – от 27,1 до 33 мес. [43, 44].

Эффективность и безопасность применения сорафениба также подтверждена в 2-х открытых исследованиях с расширенными критериями включения ARCCS (ARCCS – Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib), проводившихся в странах

■ Сорафениб (Нексавар) относится к группе мультикиназных ингибиторов, действующих одновременно как на тирозинкиназы рецепторов, так и на серин/треониновые киназы в опухолевых и эндотелиальных клетках

Северной Америки и Европы с участием 2 504 и 1 155 больных соответственно [45–47].

В открытом исследовании сорафениба с расширенными критериями включения ARCCS, проводившемся в США и Канаде, участвовали 2 504 больных МПКР, которым невозможно было назначить таргетную терапию в рамках других исследований. В исследовании принимали участие в т. ч. пациенты с несветлоклеточными опухолями, метастазами в головной мозг, пожилого возраста, а также больные, ранее получавшие терапию другими препаратами. Согласно опубликованным результатам, полный ответ на лечение был зарегистрирован у 1 (0,05%) из 1 891 больного, частичный ответ – у 67 (4%), стабилизация заболевания более 8 нед. – у 1 511 (80%) пациентов, прогрессирование заболевания – у 303 (16%) больных. Суммарный ответ на лечение (сумма полных, частичных ремиссий и стабилизации) был достигнут у 84% больных. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 36 нед., а медиана общей выживаемости – 50 нед. Различий в эффективности терапии сорафенибом в зависимости от гистологического варианта ПКР, наличия метастазов в головной мозг, возраста и ранее проводившегося лечения отмечено не было. К наиболее часто встречающимся побочным эффектам II степени тяжести, связанным с приемом препарата, относились ладонно-подошвенный синдром (18%), сыпь (14%), гипертензия (12%) и слабость (11%) [45, 47].

В открытом исследовании сорафениба с расширенными критериями включения, проводившемся в странах Европы (EU-ARCCS), приняли участие 1 155 больных. В исследование включали в т. ч. пациентов с несветлоклеточными опухолями, бессимптомными метастазами в головной мозг, соматическим статусом по шкале ECOG 0–2 и ожидаемой продолжительностью жизни >2 мес. Медиана выживаемости без прогресси-

рования составила 6,8 мес., а медиана продолжительности лечения 6,9 мес. Таким образом, эффективность и безопасность применения сорафениба оказались сопоставимы с проведенными ранее рандомизированными исследованиями [45].

Дополнительная активность сорафениба в качестве препарата второй линии лечения МПКР после неэффективности других таргетных препаратов была подтверждена результатами нескольких исследований. В ряде исследований с последовательным использованием сунитиниба и сорафениба подтверждено отсутствие перекрестной резистентности между препаратами, что позволяет использовать эти препараты последовательно [25–38].

В метаанализ, проведенный F. Stenner с соисследователями, включили 853 пациента из 13 исследований (11 ретро- и 2 проспективных). 398 пациентов получили последовательную терапию препаратами сунитиниб–сорафениб и 455 – сорафениб–сунитиниб. Согласно полученным результатам, отмечено улучшение показателей суммарной выживаемости без прогрессирования в группе больных, получавших последовательность препаратов сорафениб–сунитиниб по сравнению с группой, получавшей сунитиниб–сорафениб: 15,4 против 12,1 мес. соответственно ($p = 0,0013$). Статистически значимых различий во времени до первого прогрессирования выявлено не было вне зависимости от того, какой препарат был назначен в качестве терапии первой линии (медиана времени до первого прогрессирования на фоне сорафениба оказалась на 0,62 мес. больше по сравнению с сунитинибом, $p = 0,43$). При назначении сорафениба после сунитиниба отмечено статистически значимое снижение выживаемости без прогрессирования по сравнению с назначением сунитиниба после сорафениба (среднее снижение на 2,66 мес., $p = 0,003$). Таким образом, назначение сунитиниба в первой линии сопровождалось меньшей ВВП на фоне последующей терапии сорафенибом, в то время как терапия сорафенибом в первой линии не сопровождалась подобным снижением эффективности последующей терапии сунитинибом. Авторами был сделан вывод об отсутствии перекрестной резистентности между препаратами и целесообразности их последовательного применения. По мнению исследователей, последовательное применение схемы сорафениб–сунитиниб позволяет увеличить показатели выживаемости без прогрессирования по сравнению с последовательностью сунитиниб–сорафениб [37].

В настоящее время получены данные нескольких крупных рандомизированных исследований, в которых препарат сорафениб применяли как в первой, так и во второй линии терапии МПКР [19–24].

В открытом проспективном многоцентровом исследовании III фазы (TIVO-1) по изучению эффективности препарата тивозаниб по сравнению с препаратом сорафениб у больных МПКР включили 517 больных, которых рандомизировали в соотношении 1:1. Согласно полученным данным, выживаемость без прогрессирования и частота объективных ответов были статистически значимо лучше в группе больных, получавших тивозаниб, по сравнению с группой сорафениба; выживаемость без прогрессирования составила 11,9 мес. против 9,1 мес. ($p = 0,042$); частота объективных ответов –

33% и 23% ($p = 0,014$) соответственно. При проведении подгруппового анализа выживаемости без прогрессирования у больных, ранее не получавших системной лекарственной терапии МПКР, медиана выживаемости без прогрессирования также была продолжительнее в группе тивозаниба, чем в группе сорафениба: 12,7 мес. против 9,1 мес. соответственно ($p = 0,037$).

Однако при анализе общей выживаемости была выявлена тенденция к уменьшению риска смерти на 20% в группе сорафениба по сравнению с тивозанибом (отношение рисков 1,25, $p = 0,105$, медиана общей выживаемости в группе тивозаниба 28,8 мес., в группе сорафениба – 29,3 мес.). При этом 75% больных в группе сорафениба получили терапию второй линии, в то время как в группе тивозаниба терапию второй линии получили лишь 36% больных [22–24].

Отчасти это было связано с дизайном исследования, согласно которому после прогрессирования на фоне сорафениба больные имели возможность продолжить лечение тивозанибом, в то время как у больных из группы тивозаниба возможности продолжить лечение сорафенибом в рамках исследования не было.

■ Сорафениб входит в перечень основных международных (NCCN, ESMO, EAU) и российских (Минздрава РФ) рекомендаций по лечению МПКР в качестве терапии первой и второй линии

С другой стороны, в исследовании последовательной терапии эверолимусом и сунитинибом RECORD-3, в котором у пациентов также была возможность продолжать лечение вторым препаратом в рамках исследования после прогрессирования на фоне первого, лишь 52% больных после сунитиниба и 54% после эверолимуса смогли получить вторую линию терапии [48]. Поэтому нельзя исключить, что часть больных в исследовании TIVO-1 не получили последующую терапию после тивозаниба по причинам, не связанным с доступностью препаратов в рамках исследования.

В открытое многоцентровое рандомизированное исследование III фазы INTORSECT, посвященное сравнению эффективности и безопасности темсиrolимуса и сорафениба у больных МПКР, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на терапии сунитинибом, включили 511 пациентов с МПКР. В исследование включили больных со статусом 0 или 1 по шкале ECOG. Медиана выживаемости без прогрессирования у больных, получавших темсиrolимус, составила 4,28 мес. по сравнению с 3,91 мес. в группе больных, получивших сорафениб ($p = 0,1933$). Однако при оценке общей выживаемости выявлены статистически значимые преимущества в группе больных, принимавших сорафениб, по сравнению с группой темсиrolимуса, риск смерти в группе сорафениба был на 23,7% меньше по сравнению с группой темсиrolимуса, медиана общей выживаемости составила 16,64 мес. и 12,27 мес. соответственно (отношение рисков 1,31, $p = 0,0144$). Исследователи пришли к выводу, что темсиrolимус не улучшает общую выживаемость в сравнении с

сорафенибом во второй линии, и предположили, что применение ингибиторов VEGF, возможно, более целесообразно, чем ингибиторов mTOR у больных МПКР с прогрессированием заболевания после терапии сунитинибом [21].

На основании данных исследования TARGET препарат сорафениб одобрен в странах Европы (ЕМЕА), США (FDA) и в 2007 г. зарегистрирован в РФ для лечения МПКР в первой и последующих линиях терапии. Сорафениб входит в перечень основных международных (NCCN, ESMO, EAU) и российских (Минздрава РФ) рекомендаций по лечению МПКР в качестве терапии первой и второй линии. Члены экспертных групп NCCN и ESMO по ПКР, основываясь на данных, полученных по окончании исследований II и III фазы и исследований сорафениба с расширенными критериями включения, рекомендуют применять сорафениб в качестве препарата первой линии терапии некоторым больным МПКР [9, 10, 49]. Рекомендуемые дозы для лечения сорафенибом – по 400 мг 2 раза/день перорально. Для удобства подбора дозировки при возникновении выраженных побочных эффектов препарат выпускается по 200 мг в 1 таблетке.

В настоящее время продолжаются исследования последовательной терапии при неэффективности или непереносимости других таргетных препаратов. Запланировано проведение ряда исследований III фазы по оценке эффективности и переносимости таргетных препаратов во второй линии лечения МПКР и исследования с последовательным назначением различных ингибиторов тирозинкиназы (табл. 2) [50].

Окончательная выработка четких рекомендаций по применению оптимальной последовательности таргетных препаратов станет возможной только после проведения крупных проспективных клинических исследований, а также после детального изучения механизмов резистентности. Поиск биологических характеристик опухоли и маркеров, варьирующих на фоне лечения, вероятно, поможет прогнозировать ответ на проводимое лечение.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогноз течения заболевания больных МПКР с появлением таргетных препаратов значительно улучшился. В связи с развитием резистентности и непереносимостью препаратов на фоне длительной терапии в настоящее время в литературе активно обсуждаются вопросы разработки таргетных препаратов второй и третьей линии лечения МПКР с определением оптимальной последовательности их применения. Результаты большинства проведенных клинических исследований продемонстрировали целесообразность использования на первом этапе лечения препарата сорафениб с последующим назначением сунитиниба. Несомненно, для определения оптимальной последовательности использования таргетных препаратов необходимо завершение продолжающихся крупных проспективных клинических исследований III фазы.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.