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].

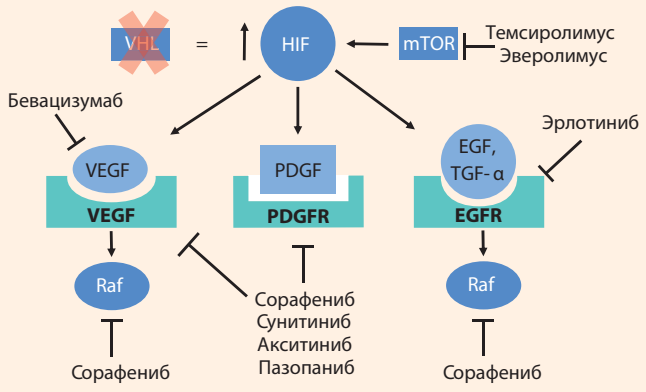
Несмотря на совершенствование методов диагностики данной патологии и высокую частоту выявления (40–60%) локализованного ПКР у 25–30% больных ПКР при первичном обследовании обнаруживают отдаленные метастазы. У 20–40% больных после радикально выполненного хирургического вмешательства диагностируют прогрессирование 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 rapamicin, 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 (Сутент), 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 обусловливает 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 rapamicin, 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.

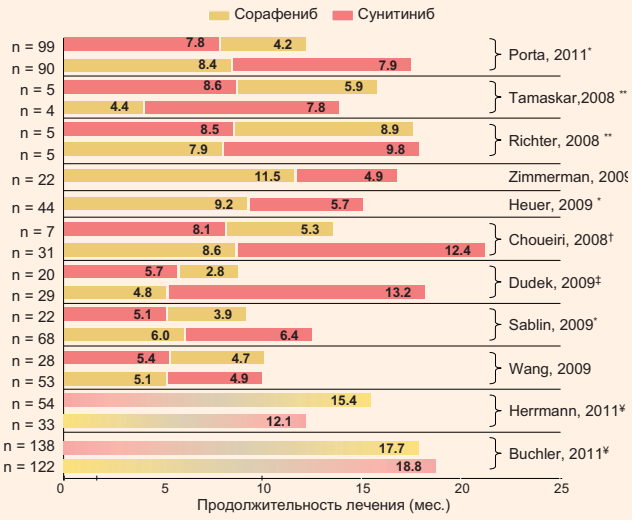
Клинический потенциал стратегии последовательного применения таргетных препаратов у пациентов с МПКР подтвержден рядом ретро- и проспективных клинических исследований (*табл. 1, рис. 2*), результаты которых указывают на отсутствие перекрестной резистентности между таргетными препаратами [6–38].

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 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,

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.

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

Препарат	Фаза исследования	Популяция больных	Количество больных	ОО, %	Медиана ВБП	Медиана ОВ
Эверолимус	III	сунитиниб и/или	410	1	4,9 мес.	14,78 мес.
Плацебо [11–13]		сорафениб рефрактерные			1,9 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	62	7,1	7,1 мес.	11,5 мес.
		цитокины и сорафениб		27,6	9,1 мес.	18,5 мес.
		сорафениб		25	7,8 мес.	9,2 мес.
Акситиниб [18]	II	сорафениб	62	22,6	7,4 мес.	13,6 мес.
Акситиниб	III	сунитиниб	194	11,3	4,8 мес.	15,2 мес.
Сорафениб [19–20]			195	7,7	3,4 мес.	16,5 мес.
Темсиролимус	III	сунитиниб	259	7.7	4,3 мес.	12,3 мес.
Сорафениб [21]			253	7.9	3,9 мес.	16,6 мес.
Тивозаниб [22–24]	III	сорафениб	156	13	8,4 мес.	19,6 мес.

ОО – Объективный ответ, ВБП – Выживаемость без прогрессирования, ОВ – 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 прогрессирования 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 ВБП 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 открытое проспективное многоцентровое исследование 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 –

ПОЧКА

РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК*
НАДЕЖНЫЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ
И МНОГОЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

BAYER

НЕКСАВАР®
в лечении метастатического почечно-клеточного рака (ПКР)

Новый подход . Эффективность. Надежность.

2005 — Первый препарат для перорального применения для лечения ПКР, одобренный Управлением по продуктам и лекарственным средствам США (FDA) [4,6]

2007 — Одобрен Европейским агентством по лекарствам (EMEA) [5]

2008 — Опубликованы данные исследования III фазы TARGET [3,4]

2010 — Первые данные применения у пациентов преклонного возраста (старше 70 лет) [2]

2012 — Опубликованы данные о долгосрочной безопасности и эффективности [1]

НЕКСАВАР (NEXAVAR). Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой.1 таблетка содержит: сорафениба тозилат - 274 мг.
Показания: Метастатический почечно-клеточный рак. Печеночно-клеточный рак. Противопоказания: Повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата.
Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). С осторожностью: при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии,
при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом и доцетакселом.
Способ применения и дозы: Рекомендуемая суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг), суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки),
либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды.
Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его неприемлемого токсического действия. Побочное действие: - лимфопения,
лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияние в головной мозг),
повышение артериального давления, застойная сердечная недостаточность, «приливы» крови к лицу, охриплость, кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия,
эритема, кожный зуд, эксфолиативный дерматит, акне, сухость кожи, шелушение кожи, диарея, тошнота, рвота, боли в животе, стоматит, сухость слизистой ротовой полости,
запоры, диспепсия, дисфагия, анорексия, запор, периферическая сенсорная нейропатия, обратимый энцефалопатический синдром, депрессия, звон в ушах, артралгия, миалгия,
почечная недостаточность, гипофосфатемия, увеличение уровня липазы и амилазы, транзиторное повышение активности трансаминаз (АСТ, АЛТ), повышенная утомляемость,
болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в области опухоли, головная боль, боль в конечностях), астения,
гриппоподобный синдром, повышение температуры тела, снижение массы тела. Регистрационный номер: ЛСР-000093, актуальная версия инструкции от 01.11. 2012 г.
Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

1. Hutson TE, Bellmunt J, Porta C, et al. Eur J Cancer. 2010;46(13):2432-2440.
2. Eisen T, Oudard S, Szczylik C, et al. J Natl Cancer Inst. 2008;100(20):1454-1463.
3. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. N Engl J Med. 2007;356(2):125-134.
4. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. J Clin Oncol. 2009;27(20):3312-3318.
5. Nexavar(sorafenib) product details. European Medicines Agency. http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000690/human_med_000929.jsp. Accessed September 7, 2012.
6. Escudier B. Expert Rev Anticancer Ther. 2011;11(6):825-836.

ЗАО "БАЙЕР" 107113 Москва,
3-я Рыбинская ул., д. 18 стр. 2
Тел.: +7 (495) 231 12 00
Факс: +7 (495) 231 12 02
www.bayerpharma.ru

Нексавар®
(сорафениб) таблетки

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 темсиролимуса 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 темсиролимус, 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 темсиролимуса, риск смерти в группе сорафениба был на 23,7% меньше по сравнению с группой темсиролимуса, медиана общей выживаемости составила 16,64 мес. и 12,27 мес. соответственно (отношение рисков 1,31, p = 0,0144). Исследователи пришли к выводу, что темсиролимус 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 (EMEA), 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 тирозинкиназ (*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.