

## Оптимизация второй линии таргетной терапии метастатического рака почки после применения ингибиторов тирозинкиназ рецепторов VEGF (обзор литературы)

Р.В. Савков

Отделение онкоурологии ГБУЗ МООД, Балашиха

Контакты: Роман Валентинович Савков dr.savkov@mail.ru

*В настоящее время последовательная таргетная терапия является стандартом лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР). Смена механизма действия при использовании ингибитора mTOR после ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) рецепторов VEGF (VEGFR) во 2-й линии терапии позволяет избежать кумулятивной токсичности и перекрестной резистентности, возможных при последовательном применении различных анти-VEGFR-агентов за счет частично перекрывающихся механизмов действия. Лечение ингибитором mTOR эверолимусом во 2-й линии терапии при безуспешности лечения ИТК VEGFR признано эффективным и безопасным, позволяющим существенно увеличить выживаемость без прогрессирования без ухудшения качества жизни пациентов. Эверолимус — рекомендованный стандарт 2-й линии таргетного лечения пациентов с мПКР при прогрессировании заболевания после первичного применения ИТК VEGFR. Переход на эверолимус в особенности оправдан у пациентов с прогрессированием или высокой токсичностью антиангиогенной терапии 1-й линии.*

**Ключевые слова:** последовательная таргетная терапия, 2-я линия терапии, эверолимус

### Optimization of second-line targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma cancer after use of VEGF receptor — tyrosine kinase inhibitors (literature review)

R. V. Savkov

Department of Urological Oncology, Moscow Regional Oncology Dispensary, Balashikha

*Sequential targeted therapy is now the standard of treatment for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). A switch into a different mechanism of action of mTOR inhibitor after vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKI) in second-line therapy helps to elude cumulative toxicity and cross-resistance, which may occur in the sequential use of different anti-VEGFR agents through the overlapping mechanisms of action. After VEGFR TKI therapy failure, treatment with the mTOR inhibitor everolimus in second-line therapy is recognized to be effective and safe, substantially increasing progression-free survival, without worsening its quality. Everolimus is recommended as second-line targeted treatment for patients with progressive mRCC after primary VEGFR TKI use. Switching to everolimus is warranted especially in patients who have a poor response to or a high toxicity of first-line antiangiogenic therapy.*

**Key words:** sequential targeted therapy, second-line therapy, everolimus

Выживаемость больных метастатическим раком почки улучшилась с применением таргетной терапии, несомненно, ставшей стандартом системного лекарственного лечения и почти полностью вытеснившей терапию цитокинами. На сегодняшний день доступен, в том числе и в России, целый ряд таргетных препаратов, обладающих эффективностью при распространенном почечно-клеточном раке. Однако использование одного таргетного агента сопровождается ограниченной пользой ввиду неминуемого наступления прогрессирования заболевания за счет развития лекарственной резистентности. Основным ответом на терапию является стабилизация опухолевого процесса, регистрируемая в 38–74 % случаев. Прогрессирование наступает в среднем через 6–11 мес после начала антиангиогенной терапии [1–6]. Для улучшения результатов лечения больных метастатическим почечно-кле-

точным раком (мПКР) была предложена концепция последовательной таргетной терапии, которая широко используется в мировой практике в настоящее время. Однако недостаток доказательной базы и выработанного алгоритма последовательного применения различных таргетных агентов является причиной субъективного назначения препаратов. Решающим фактором нередко становится наличие или отсутствие того или иного препарата либо личное мнение специалиста.

На основании проведенных клинических исследований в 1-й линии терапии в большинстве случаев пациентам с мПКР показаны таргетные препараты, напрямую (бевацизумаб) или косвенно (мультикиназные ингибиторы сунитиниб, пазопаниб и сорафениб) воздействующие на сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF (табл. 1). Исключение составляют случаи плохого прогноза по критериям MSKSS, когда

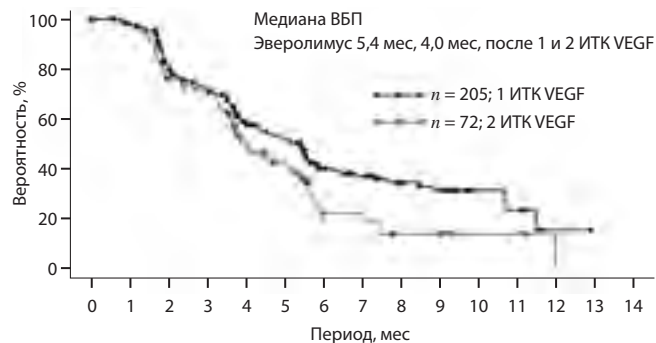
следует назначать ингибитор мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) темсиrolimus [7, 8]. Таким образом, преимущественное использование в 1-й линии ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) рецептора VEGF (VEGFR) или бевацизумаба с добавлением интерферона (ИФН) очерчивает зону интереса исследователей в отношении 2-й линии таргетной терапии — в случаях прогрессирования на фоне анти-VEGF терапии в 1-й линии. Принципиально можно выделить 2 альтернативные схемы последовательного применения таргетных препаратов. При прогрессировании на фоне 1-й линии антиангиогенной терапии возможны замена на другой анти-VEGF-агент, либо переход на препарат с другим механизмом действия — ингибитор сигнального пути mTOR.

Мультикиназные ингибиторы, действуя более или менее селективно, имеют перекрывающиеся механизмы действия, что является теоретической предпосылкой для возможного наличия перекрестной резистентности между анти-VEGF-агентами. Также при последовательном использовании ИТК VEGFR у пациентов с мПКР в качестве терапии 1-й и 2-й линий может проявляться кумулятивная токсичность, обусловленная общими для этих препаратов нежелательными явлениями, поэтому схема «ИТК VEGFR — ИТК VEGFR» может быть потенциально опасна для пациента.

Напротив, профиль безопасности ИТК VEGFR чаще всего не пересекается с таковым у ингибиторов mTOR [9, 10]. Киназа mTOR является центральным звеном нескольких сигнальных каскадов. Действуя ближе к клеточному ядру, mTOR концентрирует на себе сигналы от ключевых рецепторов тирозинкиназ, включая рецепторы VEGF. Подавление каскада реакций с участием mTOR ассоциировано с супрессией фактора, индуцируемого гипоксией — HIF, и как следствие, ангиогенеза, роста и деления клеток [11].

**Таблица 1.** Современные стандарты 1-й и 2-й линий таргетной терапии согласно рекомендациям NCCN [8]

Группа прогноза	1-я линия	2-я линия
Хороший	Цитокины	Сорафениб Сунитиниб Пазопаниб Темсиrolimus
Промежуточный	Бевацизумаб + ИФН-α Сунитиниб Пазопаниб Сорафениб (у отобранных пациентов)	Эверолимус (уровень доказательности 1) Акситиниб (не зарегистрирован в России)
Плохой	Темсиrolimus	Клинические исследования



Число пациентов в группе риска

Эверолимус

205	188	143	121	87	71	43	36	22	19	8	6	1	0	0
72	67	49	44	28	21	8	7	4	3	2	2	0	0	0

ВБП пациентов, получавших лечение эверолимусом после одного и двух ИТК VEGFR

Предположительно переход на таргетный препарат с альтернативным механизмом действия во 2-й линии терапии имеет преимущество в отношении восстановления чувствительности к ИТК VEGFR [9].

Доказательная база последовательного применения ИТК ограничивается относительно небольшими, преимущественно ретроспективными и нерандомизированными исследованиями. Ретроспективные данные, по-видимому, указывают на отсутствие полной перекрестной резистентности к VEGF-таргетной терапии 2-й линии после потери эффекта VEGF-таргетной терапии 1-й линии; при этом результаты этих исследований следует интерпретировать с осторожностью, учитывая их ретроспективный характер, неустраняемое смещение и небольшой размер выборки [9, 12, 20].

Первым проспективным рандомизированным исследованием, доказавшим потенциальную эффективность и, следовательно, целесообразность терапии 2-й и последующих линий таргетной терапии является исследование RECORD-1 [21, 22]. В этом исследовании проводилось сравнение эверолимуса (10 мг/сут, перорально) и плацебо у пациентов с мПКР (в соотношении 2:1), у которых было зафиксировано прогрессирование на фоне сорафениба и/или сунитиниба. Эверолимус статистически значимо повышал выживаемость без прогрессирования (ВБП) по сравнению с плацебо (4,9 мес против 1,9 мес,  $p < 0,001$ ) [21] (см. рисунок).

Основным ответом на терапию в исследовании RECORD-1 была стабилизация процесса по критериям оценки солидных опухолей RECIST (63 % против 32 %), объективный ответ был зафиксирован лишь у 2 % больных, получавших эверолимус. Низкая частота объективных ответов характерна для терапии таргетными препаратами в целом при значительном увеличении выживаемости. Считается, что критерии RECIST, несмотря на широкое применение, не подходят для оценки ответа

на таргетную терапию. Таргетные препараты тормозят рост опухоли за счет подавления неоангиогенеза, а не прямого цитотоксического действия, поэтому даже при выраженной противоопухолевой активности уменьшение опухолевых очагов может быть незначительным [23]. Проведенный анализ оптимизации пограничного значения объективного ответа у больных мПКР, получающих эверолимус в ходе исследования RECORD-1, показал, что у больных с безуспешным лечением ИТК VEGFR эверолимус повышает ВБП по сравнению с плацебо независимо от изменения размера опухолевых очагов, а любое уменьшение опухолевых очагов может считаться ответом на эверолимус и фактором, указывающим на большую вероятность увеличения ВБП [24].

При анализе подгрупп было показано увеличение ВБП независимо от вида ИТК VEGFR в 1-й линии и группы прогноза по критериям MSKSS. Также эверолимус был эффективен после двух ИТК VEGFR. Однако медиана ВБП была достоверно выше после одного ИТК VEGFR, чем после двух, и составила 5,4 и 4,0 мес соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о преимуществе использования эверолимуса во 2-й линии таргетной терапии после ИТК VEGFR и явились основанием для включения эверолимуса в стандарты 2-й линии терапии. Эффективность эверолимуса также после двух ИТК VEGFR делает эверолимус препаратом выбора в 3-й линии терапии [25].

По данным исследования RECORD-1, профиль безопасности эверолимуса не пересекается с профилем безопасности ИТК VEGFR [26, 27]. Непереносимость лечения ИТК не была ассоциирована с повышенной токсичностью при последующей терапии эверолимусом. Эверолимус одинаково безопасен как после одного ИТК VEGFR, так и после двух [25]. Побочные эффекты разной степени наблюдались примерно у 14 % пациентов. Частота случаев прекращения лечения из-за возникновения нежелательных явлений составила всего 10 %, при этом качество жизни больных не ухудшалось. Безопасность эверолимуса показана также у пациентов старше 65 лет. Основными побочными эффектами были стоматит, инфекции, астения, сыпь и диарея, причем преимущественно I–II степени. Специфическим побочным эффектом для аналогов рапамицина является неинфекционный пневмонит, встречавшийся в исследовании RECORD-1 примерно у 14 % пациентов. Пневмонит представляет собой неопухолевую инфильтрацию легких и может протекать бессимптомно, либо проявляться неспецифическими респираторными симптомами (кашель, одышка, плевральный выпот), иногда лихорадкой. В большинстве случаев пневмонит поддавался лечению, иногда требуя редукции дозы до 5 мг/сут. Исследователями отмечается необходимость эффективного и своевременного лечения связанных с приемом эверолимуса нежелательных явлений с целью максимального

продления терапии эверолимусом. В целом увеличение ВБП при терапии эверолимусом ассоциировано с минимальным воздействием на качество жизни и уровень повседневной активности [28].

В настоящее время проходит ряд исследований прямого сравнения результатов лечения ингибитором mTOR и ИТК VEGFR во 2-й линии терапии после неудачи антиангиогенной терапии 1-й линии. Сравнительные данные по лечению ингибитором mTOR и ИТК VEGFR получены в открытом рандомизированном исследовании темсиролимуса и сорафениба после прогрессирования на фоне сунитиниба INTORSECT. Согласно полученным данным ВБП, по мнению независимого экспертного комитета, составила 4,28 мес в группе темсиролимуса и 3,91 мес в группе сорафениба ( $p = 0,1933$ , отношение рисков (ОР) 0,87; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,71–1,07). Данные по общей выживаемости (ОВ) в обеих подгруппах оказались противоречивыми, так как в группе сорафениба ОВ составила 16,64 мес, а в группе темсиролимуса – 12,27 мес ( $p = 0,014$ , ОР 1,31; 95 % ДИ 1,05–1,63), по-видимому, требуется дополнительный анализ для подведения итогов по данному исследованию. Однако, несмотря на отсутствие рекомендаций по применению сорафениба во 2-й линии терапии после другого ИТК, а только после терапии цитокинами, сорафениб часто применяется при мПКР во 2-й линии, в частности после сунитиниба. Также сорафениб использовался в качестве препарата сравнения в исследовании III фазы AXIS, в котором был противопоставлен акситинибу. Поскольку непосредственного сравнения эффективности эверолимуса и сорафениба после неудачного лечения сунитинибом не проводилось, оправдано не прямое сопоставление соответствующих данных. По данным скорректированного непрямого сравнения эверолимуса (RECORD-1, сунитиниб-рефрактерная группа пациентов,  $n = 41$ ) и сорафениба (однорупповое исследование II фазы,  $n = 45$ ) при мПКР, рефрактерном к сунитинибу, с использованием метода повторных подобранных выборок лечение эверолимусом сопровождалось достоверно бóльшим увеличением медианы ОВ – 81,5 нед (95 % ДИ 76–86) и 32,7 нед (95 % ДИ 22–64) соответственно. В результате лечения эверолимусом также статистически значимо увеличивалась медиана ВБП, составив 26 нед (95 % ДИ 24–32) и 16 нед (95 % ДИ 8–40) соответственно. Полученные результаты согласуются с различными рекомендациями относительно стандартов таргетной терапии 2-й линии, где применение эверолимуса имеет уровень доказательности I [29] (см. табл. 1).

Таким образом, до завершения исследования RECORD-1 отсутствовали стандарты терапии при неэффективности лечения ИТК 1-й линии. Проведенное исследование явилось основанием для включения

Таблица 2. ОВ и ВБП, достигнутые в результате 2-й линии лечения эверолимусом и сорафенибом

Медиана выживаемости, нед (диапазон)	RECORD-1			Исследование II фазы сорафениба	
	Больные, получавшие эверолимус (n = 277)	Сунитиниб-рефрактерные больные до отбора (n = 127)	Сунитиниб-рефрактерные больные после отбора (n = 41)	Больные светлоклеточным и несветлоклеточным раком почки (n = 52)	Больные светлоклеточным раком почки (n = 45)
ОВ	64 (52–78)	54,4 (42–72)	81,5 (78–86)	32 (16–64)	32 (22–64)
ВБП	24,1 (21–30)	24,1 (17–33)	26 (24–32)	16 (8–40)	16 (8–40)

эверолимуса в стандарты лечения мПКР во 2-й линии при прогрессировании заболевания после первичного применения ИТК VEGFR (табл. 2). В текущих клинических рекомендациях Европейского Союза и США эверолимусу присвоен уровень доказательности 1 для применения во 2-й линии терапии мПКР. Первый уровень доказательности имеет также новый ИТК акситиниб, однако он не зарегистрирован в России. Уровень рекомендации анти-VEGF-агентов при последовательном назначении более низкий, основным показанием является прогрессирование на фоне первичной терапии цитокинами [7, 8]. Таким образом, эверолимус — признанный стандарт 2-й линии таргетной терапии при неэффективности антиангиогенной терапии 1-й линии.

Последовательная таргетная терапия стала стандартом лечения мПКР [7, 8]. Современные требования к последовательной таргетной терапии — минимальная токсичность и максимальное сохранение качества жизни. Выбор препарата 2-й линии зависит от характера, эффективности и переносимости терапии 1-й линии,

сопутствующих заболеваний. Схема последовательного применения «ИТК VEGFR — ингибитор mTOR» признана эффективной и безопасной. Рекомендованным стандартом 2-й линии таргетного лечения пациентов с мПКР при прогрессировании заболевания после первичного применения ИТК VEGFR является ингибитор mTOR эверолимус. Лечение эверолимусом позволяет существенно увеличить ВПБ без ухудшения качества жизни пациентов. Переход на эверолимус в особенности оправдан у пациентов с прогрессированием или высокой токсичностью антиангиогенной терапии 1-й линии.

Задачами будущего являются разработка более рациональных и индивидуальных подходов к лечению мПКР и лучшее понимание механизмов лекарственной резистентности. А поиск новых и включение известных факторов прогноза и молекулярных маркеров необходимы для дизайна новых проспективных исследований, направленных на определение оптимальной последовательности таргетной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

- 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(9605):2103–11.
- Escudier B., Szczylik C., Eisen T. et al. Randomized phase III trial of the Raf kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) [abstract LBA4510]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23:380.
- Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271–81.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115–24.
- Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26:5422–8.
- 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.
- Ljungberg B., Cowan N., Hanbury D.C. et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. *European Association of Urology* 2012; p. 36–9.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer – v. 2.2012. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
- Larkin J., Swanton C., Pickering L. Optimizing treatment of metastatic renal cell carcinoma by changing mechanism of action. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11(4):639–49.
- Oudard S., Ravaud A., Escudier B. Sequencing of therapeutic agents in the treatment of advanced renal cell carcinoma: focus on mechanism of action. *Ann Urol* 2011;1(1):19–27.
- Chan H.Y., Grossman A.B., Bukowski R.M. Everolimus in the treatment of renal cell carcinoma and neuroendocrine tumors. *Adv Ther* 2010;27(8):495–511.
- Dudek A.Z., Zolnieriek J., Dham A. et al. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115:61–67.
- Eichelberg C., Heuer R., Chun F.K. et al. Sequential use of the tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: a retrospective outcome analysis. *Eur Urol* 2008;54:1373–8.
- Porta C., Procopio G., Sabbatini R. et al. Retrospective analysis of the sequential use of sorafenib and sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *Eur Urol Suppl* 2009; 8(4):183.
- Richter S., Pfister S.D., Thüer D. et al.

- Second-line treatment of progressive metastatic renal cell cancer with temsirolimus following first-line therapy with sunitinib or sorafenib. *Onkologie* 2008;31(Suppl. 4): 1–240.
16. Sablin M.P., Negrier S., Ravaud A. et al. Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;182(1):29–34.
17. Sepulveda J., Maroto P., Andres R. et al. Sorafenib as a second-line and sequential therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): analysis for safety and activity on sunitinib progressive pts. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl.):679.
18. Tamaskar I., Garcia J.A., Elson P. et al. Antitumor effects of sunitinib or sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma who received prior antiangiogenic therapy. *J Urol* 2008;179:81–6.
19. Vickers M.M., Choueiri T.K., Rogers M. et al. Clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma patients after failure of initial vascular endothelial growth factor targeted therapy. *Urology* 2010;76(2):430–4.
20. Zimmermann K., Schmitt A., Steiner U. et al. Sunitinib treatment for patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma after progression on sorafenib. *Oncology* 2009; 76(5):350–4.
21. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010; 116(18):4256–65.
22. Motzer R.J., Escudier B.J., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebocontrolled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449–56.
23. Fournier L.S., Oudard S., Thiam R. et al. Metastatic renal carcinoma: evaluation of antiangiogenic therapy with dynamic contrast-enhanced CT. *Radiology* 2010; 256:511–8.
24. Oudard S., Thiam R., Fournier L.S. et al. Optimisation of the tumour response threshold in patients treated with everolimus for metastatic renal cell carcinoma: analysis of response and progression-free survival in the RECORD-1 study. *Eur J Cancer* 2012 Feb 16 (Epub).
25. Calvo E., Escudier B., Motzer R.J. et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer* 2012;48(3):333–9.
26. Atkins M.B., Hidalgo M., Stadler W.M. et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22(5):909–18.
27. Figlin R.A., Brown E., Armstrong A.J. et al. NCCN Task Force Report: mTOR inhibition in solid tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6(Suppl. 5):1–20.
28. Porta C., Osanto S., Ravaud A. et al. Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2011;47:1287–99.
29. Di Lorenzo G., Casciano R., Malangone E. et al. An adjusted indirect comparison of everolimus and sorafenib therapy in sunitinib-refractory metastatic renal cell carcinoma patients using repeated matched samples. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(10):1491–7.