

Москва, 18 октября 2016 г.

Современные возможности лечения распространенного почечно-клеточного рака: резолюция по итогам Совета экспертов

18 октября 2016 г. в г. Москве состоялся Совет экспертов по теме «Современные возможности лечения почечно-клеточного рака», в рамках которого обсуждались актуальные вопросы, связанные с регистрацией новых препаратов для терапии пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, а именно: 1) существующие на сегодняшний день подходы к выбору лекарственной терапии для данных пациентов; 2) эффективность 1-й таргетной комбинации лenvатиниб + эверолимус, зарегистрированной для лечения пациентов с распространенным почечно-клеточным раком после антиангиогенной терапии; 3) профиль безопасности комбинации лenvатиниб + эверолимус; 4) изменения в подходах к лекарственной терапии с учетом внедрения в клиническую практику комбинированного режима; 5) профиль предполагаемых пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от использования данной комбинации.

Основанием для заключения Совета экспертов послужили представленные на заседании эпидемиологические данные, результаты завершенных исследований эффективности и безопасности препаратов, зарегистрированных на настоящий момент для лечения распространенного рака почки, в том числе данные исследования 205, изучавшего эффективность и безопасность лenvатиниба, эверолимуса и лenvатиниба в комбинации с эверолимусом у данной категории больных, а также высказанные в ходе обсуждения экспертные мнения.

1. Большинство опухолей почечной паренхимы представлено почечно-клеточным раком (ПКР), составляющим 3–5 % всех злокачественных новообразований. Мужчины болеют в 1,5 раза чаще женщин. Пик заболеваемости приходится на возраст 40–60 лет. Частота выявления рака почки существенно варьирует в разных странах [1]. В России заболеваемость данной опухолью составляет 14,6 на 100 тыс. населения. Темп прироста за последние 10 лет достиг 29,1 %. При первичном обращении местно-распространенный ПКР диагностируется у 18,5 %, диссеминированный – у 19,8 % пациентов. Смертность от прогрессирования данного заболевания составляет 7,8 на 100 тыс. мужского и 4,2 на 100 тыс. женского населения. В течение последних лет отмечается незначительное снижение показателей смертности от рака почки [2].

В настоящее время в рандомизированных исследованиях II–III фаз распространенного рака почки

доказана эффективность 10 таргетных препаратов, которые относятся к 3 фармакологическим группам:

- антиангиогенные препараты: антитела к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF) – бевацизумаб; ингибиторы тирозинкиназы – сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, кабозантиниб*, лenvатиниб;
- ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) – эверолимус и темсиролимус;
- ингибитор рецептора программируемой клеточной смерти 1-го типа (PD-1) – ниволумаб.

Выбор препарата определяется индивидуально в зависимости от гистологического варианта опухоли, группы прогноза, а также числа линий и вида предшествующего лечения. Также во внимание должны приниматься профиль токсичности препарата и его соответствие спектру сопутствующих заболеваний пациента [3].

При светлоклеточном раке почки в 1-й линии терапии распространенного заболевания у пациентов групп благоприятного и промежуточного прогноза стандартом является назначение антиангиогенных препаратов: бевацизумаба (в комбинации с интерфероном альфа), сунитиниба и пазопаниба; в группе плохого прогноза препаратом выбора считается темсиролимус [3, 4]. Стандарт 1-й линии терапии несветлоклеточных опухолей не разработан, однако продемонстрирована умеренная эффективность применения темсиролимуса и сунитиниба

*Кабозантиниб не зарегистрирован в Российской Федерации.

у этой категории пациентов [3]. Характерные для антиангиогенных агентов нежелательные явления — гипертензия, диарея и кожная токсичность (прежде всего, ладонно-подошвенный синдром) [3]. Отметим, что терапия сунитинибом ассоциирована с наиболее высокой в данной группе препаратов гематологической токсичностью [5], пазопанибом — с печеночной токсичностью [6], бевацизумаб способен вызывать развитие протеинурии [7].

Во 2-й линии терапии цитокин-резистентных опухолей доказана эффективность ингибиторов тирозинкиназ: пазопаниба, сорафениба и акситиниба. Прямого сравнения пазопаниба с другими агентами не проводилось, сорафениб уступил акситинибу в отношении беспрогрессивной выживаемости при цитокин-резистентном раке почки в рандомизированном исследовании III фазы AXIS [8].

У большинства больных опухоли исходно чувствительны к антиангиогенному лечению, однако через 8–11 мес развивается рефрактерность к проводимой терапии; в 25–30 % случаев опухоли исходно нечувствительны к анти-VEGF агентам [8–11]. Эффективными путями преодоления резистентности являются: смена механизма действия (назначение ингибиторов mTOR, терапии анти-PD-1), применение препаратов с более высоким аффинитетом к рецепторам ростовых факторов (акситиниб, кабозантиниб*) или комбинации агентов со смешанным механизмом действия (блокада сходного спектра тирозинкиназ в сочетании с анти-mTOR терапией) [4].

До недавнего времени стандартом 2-й линии терапии распространенного рака почки, резистентного к антиангиогенному лечению, был ингибитор mTOR эверолимус в дозе 10 мг/сут, продемонстрировавший преимущество беспрогрессивной выживаемости по сравнению с плацебо в рандомизированном исследовании III фазы RECORD-1 (4,9 и 1,9 мес соответственно) во всех подгруппах пациентов независимо от числа линий и вида предшествующей терапии [3, 4]. Специфические нежелательные явления на фоне терапии эверолимусом — стоматит, инфекция, пневмонит и такие лабораторные отклонения, как гипергликемия и гиперлипидемия [9].

В рандомизированном исследовании III фазы AXIS акситиниб обеспечивал значимо большую беспрогрессивную выживаемость, чем сорафениб у больных, ранее получавших сунитиниб (6,7 и 4,7 мес соответственно (отношение рисков (ОР) 0,665; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,544–0,812; $p < 0,0001$)), не давая достоверного преимущества у немногочисленных пациентов, которым ранее назначали бевацизумаб с интерфероном и темсиrolimus [8]. Акситиниб чаще всего вызывает развитие таких нежелательных яв-

ний, как артериальная гипертензия, диарея, слабость; отмечена возможность кумулятивной токсичности последовательной терапии ингибиторами тирозинкиназ [8]. На основании результатов данного исследования стандартом 2-й линии терапии рака почки становится акситиниб [3, 4].

Ингибитор PD-1 ниволумаб в рандомизированном исследовании III фазы CheckMate-025 обеспечивал достоверное увеличение общей выживаемости по сравнению с эверолимусом 10 мг/сут (25 и 19,6 мес соответственно (ОР 0,73; 98,5 % ДИ 0,57–0,93; $p = 0,002$)), не оказывая значимого влияния на беспрогрессивную выживаемость (4,6 и 4,4 мес соответственно (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,75–1,03; $p = 0,11$)). Специфическими для ниволумаба нежелательными явлениями были реакции, связанные с инфузией, слабость, диарея и аутоиммунные реакции (пневмонит) [10].

Мультикиназный ингибитор кабозантиниб* сравнивался с эверолимусом 10 мг/сут и продемонстрировал убедительное увеличение беспрогрессивной выживаемости (7,4 и 3,8 мес соответственно (ОР 0,58; 95 % ДИ 0,45–0,75; $p < 0,001$)), которое транслировалось в преимущество общей выживаемости в исследовании III фазы METEOR [11]. Спектр нежелательных явлений на фоне терапии кабозантинибом* характерен для ингибиторов тирозинкиназ [11].

Результаты исследований CheckMate-025 и METEOR наряду с данными исследования 205 привели к пересмотру международных и ряда национальных рекомендаций по лечению рака почки, снизив уровень доказательности рекомендации применения эверолимуса в монотерапии и введя ниволумаб, кабозантиниб* и комбинированную таргетную терапию ленватинибом и эверолимусом в стандарт лечения резистентных к антиангиогенной терапии опухолей во 2-й линии [3, 4].

2. Ленватиниб — мультикиназный ингибитор рецепторов 4 факторов роста фибробластов (FGFR 1–4), 3 факторов роста эндотелия сосудов (VEGFR 1–3), рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR alpha), а также рецепторов RET, KIT. Он обеспечивает выраженное противоопухолевое действие за счет комплексной блокады ангиогенеза, позволяя преодолеть резистентность опухоли к анти-VEGF-препаратам [12].

В рандомизированное исследование II фазы 205 были включены пациенты со светлоклеточным ПКР ($n = 153$), с прогрессированием заболевания на фоне 1-й линии антиангиогенной терапии (в 65 % случаев сунитинибом). Около половины пациентов имели соматический статус ECOG 1, а 44 % больных относились к группе плохого прогноза. Пациентов рандомизировали в 3 лечебные группы, в которых назначались:

*Кабозантиниб не зарегистрирован в Российской Федерации.

ленватиниб 24 мг/сут ($n = 52$), эверолимус 10 мг/сут ($n = 50$) и ленватиниб 18 мг/сут, эверолимус 5 мг/сут ($n = 51$). Комбинированная таргетная терапия обеспечивала достоверное преимущество беспродвинутой выживаемости (14,6 мес) по сравнению с эверолимусом (5,5 мес) (ОР 0,40; 95 % ДИ 0,24–0,68; $p = 0,0005$). На основании данных обновленного анализа исследования 205 можно сделать вывод о том, что в изучаемых группах (ленватиниб в комбинации с эверолимусом по сравнению с монотерапией эверолимусом, ленватиниб по сравнению с эверолимусом в режиме монотерапии, ленватиниб в комбинации с эверолимусом по сравнению с монотерапией препаратом ленватиниб) наибольшее преимущество в плане увеличения беспродвинутой выживаемости получили пациенты из группы благоприятного (20,1 мес (ОР 0,25; 95 % ДИ 0,08–0,76; $p = 0,009$), 18,4 мес (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,11–1,05; $p = 0,070$) и 9,8 мес (ОР 0,72; 95 % ДИ 0,21–2,50; $p = 0,644$) соответственно) и промежуточного (14,6 мес (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,15–0,80; $p = 0,024$), 7,2 мес (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,30–1,28; $p = 0,202$) и 5,5 мес (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,25–1,31; $p = 0,225$) соответственно) прогноза; в группе неблагоприятного прогноза комбинация препаратов и монотерапия ленватинибом имели тенденцию улучшать данный показатель по сравнению с эверолимусом (5,6 мес (ОР 0,44; 95 % ДИ 0,20–0,98; $p = 0,094$), 5,6 мес (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,32–1,34; $p = 0,393$) и 3,5 мес (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,31–1,42; $p = 0,489$) соответственно) [13]. Различия в беспродвинутой выживаемости привели к увеличению общей выживаемости в группе комбинированного лечения по сравнению с монотерапией ленватинибом и эверолимусом (25,5 мес (ОР 0,51; 95 % ДИ 0,30–0,88; $p = 0,024$), 19,1 мес (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,41–1,14; $p = 0,12$) и 15,4 мес (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,43–1,30; $p = 0,32$) соответственно (данные обновленного анализа исследования 205 от 10.12.2014)). Частота объективных ответов в группах терапии комбинацией ленватиниба и эверолимуса, монотерапии ленватинибом и монотерапии эверолимусом также существенно различалась (43 % (отношение частоты 7,2; 95 % ДИ 2,3–22,5; $p < 0,0001$), 27 и 6 % соответственно), при этом в группе комбинированного лечения было зарегистрировано 2 % полных эффектов [14].

Полученные результаты исследования II фазы 205 свидетельствуют о высокой эффективности комбинации ленватиниба и эверолимуса во 2-й линии лечения распространенной почечно-клеточной карциномы.

3. Частота нежелательных явлений на фоне комбинированной таргетной терапии составила 99 % при частоте развития осложнений III–IV степеней тяжести 71 % [14, 15]. Профиль токсичности комбинации ленватиниб + эверолимус в исследовании 205 был предсказуемым, комбинированным и включал нежелательные явления, свойственные как для инги-

биторов тирозинкиназ, так и для блокаторов mTOR. Из нежелательных явлений всех степеней тяжести чаще всего регистрировали диарею (85 %), слабость/астению (59 %), снижение аппетита (51 %), рвоту (45 %), тошноту (41 %). Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степеней были диарея (20 %), слабость/астения (14 %) и гипертензия (14 %). Частота снижения дозы ленватиниба в группе комбинированной терапии составила 71 %, эверолимуса – 2 %. Нежелательные явления послужили причиной для отмены терапии у 24 % пациентов в группе комбинированной терапии [14, 15].

Таким образом, профиль токсичности комбинации прогнозируем, контроль большинства осложнений лечения возможен. Несмотря на высокую частоту возникновения нежелательных явлений, большинство (76 %) пациентов продолжили лечение. Складывается впечатление, что тщательный мониторинг и своевременная коррекция развивающихся нежелательных явлений позволяют длительно проводить терапию в полноразовой дозе или продолжать лечение с редукцией дозы одного или обоих препаратов. По данным исследования, медиана длительности терапии в группе комбинации почти вдвое превышала медиану в группе монотерапии эверолимусом (7,6 и 4,1 мес соответственно) [14].

4. Несомненно, появление комбинированного режима ленватиниб 18 мг/сут + эверолимус 5 мг/сут приведет к изменению тактики лечения больных раком почки, рефрактерным к антиангиогенной терапии, в сторону повышения эффективности лекарственной терапии.

5. Наибольшее преимущество по показателям выживаемости от назначения ленватиниба в комбинации с эверолимусом, скорее всего, получают пациенты со светлоклеточными опухолями групп благоприятного и промежуточного прогноза; преимущества комбинации также реализуются в группе плохого прогноза.

Эксперты пришли к выводу, что когортами особого интереса будут являться пациенты: 1) с ПКР, первично-рефрактерным к антиангиогенным препаратам; 2) с распространенными почечными аденокарциномами со смешанным эффектом на 1-ю линию анти-VEGF-терапии по очагам различной локализации; 3) с большой опухолевой нагрузкой и/или симптоматическим течением заболевания; 4) с быстрым прогрессированием заболевания и/или метастазами в функционально значимых зонах, у которых желательным будет быстрое уменьшения опухолевых очагов.

Заключение

Комбинация ленватиниба (18 мг/сут) и эверолимуса (5 мг/сут) имеет доказанную эффективность во 2-й линии терапии распространенного светлоклеточного рака почки у больных с соматическим статусом

ESOG 0–1 во всех группах прогноза. Наиболее распространенные нежелательные явления на фоне комбинированной таргетной терапии – диарея, слабость/астения, снижение аппетита. Самыми частыми клинически значимыми лабораторными отклонениями III степени и выше были протеинурия (4 %) и повышение уровня аминотрансфераз (4 %). Токсичность комбинации

предсказуема, нежелательные явления контролируемы в большинстве случаев. Комбинация леватиниба (18 мг/сут) и эверолимуса (5 мг/сут) рекомендована для лечения больных распространенным раком почки, резистентным к антиангиогенной терапии. Необходимо изучение эффективности и безопасности комбинации в широкой клинической практике в России.

Финансирование

Данная публикация выпущена при финансовой поддержке компании Эйсай. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Участники Совета экспертов:

д.м.н. Б.Я. Алексеев, д.м.н. А.В. Алясова, д.м.н. М.И. Волкова, д.м.н. Л.Г. Жукова, д.м.н. А.В. Зырянов, к.м.н. П.А. Карлов, д.м.н. О.Б. Карякин, к.м.н. Е.И. Копыльцов, д.м.н. В.Б. Матвеев, д.м.н. Д.А. Носов, к.м.н. А.М. Попов, д.м.н. И.Г. Русаков, к.м.н. И.В. Тимофеев, д.м.н. В.М. Чистяков, д.м.н. В.И. Широкопад

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Li P., Znaor A., Holcatova I. et al. Regional geographic variations in kidney cancer incidence rates in European countries. *J Eur Urol* 2015;67(6):1134–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.001. PMID: 25465966.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 236 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. State of oncological care in Russia in 2015. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.)].
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Kidney Cancer version 2.2017, 2016. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
- Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):58–68. DOI: 10.1093/annonc/mdw328. PMID: 27664262.
- Инструкция по медицинскому применению препарата сунитиниб. Регистрационный номер: ЛСР-002516/07 (с изменениями от 05.09.2014). [Full prescribing information for sunitinib. Registration number: LSR-002516/07 (with amendments from 05.09.2014). (In Russ.)].
- Инструкция по медицинскому применению препарата пазопаниб. Регистрационный номер: ЛСР-008805/10 (с изменениями от 22.11.2016). [Full prescribing information for pazopanib. Registration number: LSR-008805/10 (with amendments from 22.11.2016). (In Russ.)].
- Инструкция по медицинскому применению препарата бевацизумаб. Регистрационный номер: ЛС-000533 (с изменениями от 28.02.2017). [Full prescribing information for bevacizumab. Registration number: LS-000533 (with amendments from 28.02.2017). (In Russ.)].
- Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9. PMID: 22056247.
- Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9. PMID: 18653228.
- Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab versus Everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665. PMID: 26406148.
- Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus Everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1814–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1510016. PMID: 26406150.
- Инструкция по медицинскому применению препарата леватиниб. Регистрационный номер: ЛП-003398 (с изменениями от 06.12.2016). [Full prescribing information for lenvatinib. Registration number: LP-003398 (with amendments from 06.12.2016). (In Russ.)].
- Hutson T.E., Dutcus C.E., Ren M. et al. Subgroup analyses and updated overall survival from the phase 2 trial of lenvatinib (LEN), everolimus (EVE), and LEN + EVE in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). American Society for Clinical Oncology Annual Meeting, 2016. Abstr. No 4553.
- Motzer R., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1473–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9. PMID: 26482279.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Ленвима®. Регистрационный номер: ЛП-003398 от 29.12.2015 (с изменениями от 06.12.2016). [Full prescribing information for Lenvima®. Registration number: LP-003398 from 29.12.2015 (with amendments from 06.12.2016). (In Russ.)].