

Ж. Кюроя¹, М.Д. Сьоні², К. Надівані¹, Ф. Дьєрдьяй¹, Л. Геці¹, Б. Будай³, Т. Мартін¹, А. Ладань⁴, Е. Кішш⁵, К. Біро¹

¹ кафедра сечостатевої терапевтичної онкології та клінічної фармакології Національного інституту онкології,

² Університет Земмельвайса, ³ кафедра молекулярної генетики Національного інституту онкології, ⁴ кафедра хірургічної та молекулярної патології Національного інституту онкології,

⁵ Медичний центр Збройних сил Угорщини, відділення онкології, м. Будапешт, Угорщина

Предиктивні маркери застосування пазопанібу як терапії першої лінії при раку нирок

Для визначення ефективності та переносимості медичних препаратів найбільш важливими є дані реальної клінічної практики. Автори цього дослідження вивчали показники осіб із нирково-клітинною карциномою, щоб отримати результати, не проаналізовані у попередніх клінічних випробуваннях, у яких брали участь ретельно відібрані пацієнти. Метою дослідження було визначення ефективності лікування, частоти побічних ефектів та предиктивних маркерів терапії на основі аналізу ретроспективних даних пацієнтів із прогресуючими пухлинами нирок, які отримували пазопаніб.

Дослідники ретроспективно вивчали дані 81 пацієнта, що приймали пазопаніб як препарат першої лінії. Загальну виживаність (ЗВ) та виживаність без прогресування (ВБП) вважали кінцевими точками. Медіана ВБП та ЗВ становила 11,8 міс (95% довірчий інтервал [ДІ] 8,8-22,4) та 30,2 міс (95% ДІ 20,3-41,7) відповідно. Тяжкі побічні ефекти реєстрували лише у 11 (14%) пацієнтів. У пацієнтів молодше 65 років медіана ЗВ була 41,7 міс, в осіб старше 65 років (p=0,008) – 25,2 міс. За результатами дослідження доведено, що відсутність метастазів у печінку, молодший вік (<65 років) та наявність побічних ефектів є незалежними предиктивними маркерами, які подовжують ВБП та ЗВ.

Ключові слова: рак нирок, пазопаніб, метастази у печінку, побічні ефекти, ефективність.

Нирково-клітинна карцинома (НKK) становить лише 2% від усіх онкологічних захворювань [1], проте у структурі ниркових пухлин вона займає 90% [2]. Загальна п'ятирічна виживаність при цьому захворюванні невисока, усього 20-25% [3].

Прогресивним кроком у лікуванні НKK стало застосування низькомолекулярних інгібіторів тирозинкінази з дією на сигнальний шлях судинного ендотеліального фактора росту (vascular endothelial growth factor, VEGF) (сунітиніб, сорафеніб, пазопаніб), які інгібують внутрішньоклітинний домен VEGF-рецепторів (VEGFR).

Пазопаніб – це пероральний багатомішеневий інгібітор тирозинкінази, що діє на VEGFR, рецептори тромбоцитарного фактора росту (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) та тирозинкіназні рецептори c-Kit [4]. У третій фазі одного із клінічних випробувань, у якому брали участь 450 осіб, пазопаніб суттєво подовжував ВБП на відміну від плацебо (9,2 проти 4,2 міс, відносний ризик [ВР] 0,46, 95% ДІ 0,34-0,62). Крім того, було досягнуто підвищення ЗВ (21,1 проти 18,7 міс), але різниця між групами не була статистично значущою, оскільки пацієнти із групи плацебо переходили до групи пазопаніб (ВР смертності становив 0,91, 95% ДІ 0,71-1,16) [6]. Учасники добре переносили лікування. На основі результатів третьої фази дослідження пазопаніб був затверджений Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) США у жовтні 2009 року [7], а в лютому 2010 року він також отримав схвалення Європейського агентства лікарських засобів (EMA) [8].

Автори ретроспективно обробили велику базу даних осіб із раком нирок. Метою цього дослідження було виявлення характеристик пацієнтів, що підвищують ефективність лікування пазопанібом під час його повсякденного застосування. Завдання дослідження – проаналізувати ефективність та переносимість пазопаніб, а також визначити фактори, що подовжують ВБП та ЗВ.

Матеріали та методи Пацієнти

У цій роботі використані дані 2013-2019 років щодо пацієнтів із пухлинами нирок, яких лікували пазопанібом на базі кафедри сечостатевої терапевтичної онкології та клінічної фармакології Національного інституту онкології (м. Будапешт, Угорщина). Дослідження було схвалено Радою з медичних досліджень (21679-2/2016) та Етичним комітетом інституту.

У період із 11 травня 2013 року по 13 березня 2019 року 157 осіб розпочали лікування пазопанібом. Серед них дослідники обрали дані 81 пацієнта, який приймав пазопаніб у якості терапії першої лінії, переніс нефректомію та мав чистоклітинний тип карциноми за даними гістологічного дослідження.

Дані пацієнтів для ретроспективного аналізу отримали з електронної бази даних інституту. У всіх випадках початкова доза пазопаніб становила 800 мг/добу, яку учасники приймали щоденно. Зниження дози або відтермінування лікування здійснювали на розсуд онколога з урахуванням тяжкості побічних ефектів. Терапію продовжували до появи ознак прогресування захворювання, встановлених на підставі RECIST 1.1 (Критерії оцінки ефективності лікування при солідних пухлинах), виникнення непереносимого побічного ефекту або смерті. Стан пухлини оцінювали за допомогою комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії кожні 12 тижнів, а побічні явища реєстрували відповідно до СТСАЕ 4.0 та 5.0 (Загальні термінологічні критерії побічних явищ).

Результати

Характеристики пацієнтів

Середній вік пацієнтів становив 65,3 року (діапазон – 40-85 років), а співвідношення чоловіків та жінок було 1,9:1. Прогноз захворювання визначали відповідно до настанов Меморіального онкологічного центру ім. Слоуна-Кеттерінга (MSKCC) [12]. Більшість досліджуваних належали до групи із проміжним прогнозом захворювання, а друга за величиною група мала сприятливий прогноз. Усім пацієнтам провели нефректомію, 19 (23%) особам виконали метастазектомію. У 36 досліджуваних метастази виявили під час встановлення діагнозу первинної пухлини (синхронні), натомисть як у 45 пацієнтів вони виникли пізніше (метахронні).

Ефективність лікування, предиктивні фактори та побічні ефекти

Середня тривалість терапії пазопанібом становила 16,1 міс (медіана – 8,7 міс, діапазон – 0,3-103,9 міс). У 20 (25%) досліджуваних дозу знизили через побічні явища, а в 11 (14%) осіб лікування було передчасно припинено. На кінець періоду спостереження 1 жовтня 2019 року 17 пацієнтів все ще отримували пазопаніб, у решти досліджуваних терапію припинили через прогресування захворювання (n=48) або смерть (n=16). Найкращим результатом була повна ремісія, яку встановили у 9 (11%) пацієнтів, часткову ремісію виявили у 24 (30%) осіб, стабільний перебіг – у 28 (35%) пацієнтів, а прогресування пухлини – у 6 (7%) осіб. Чотирнадцять (17%) пацієнтів не пройшли або не змогли пройти заключне обстеження. Після терапії пазопанібом застосовували подальші методи лікування та додаткові препарати. Тяжкі побічні ефекти (3-4-го ступеня) реєстрували нечасто: лише в 11 (14%) осіб. Водночас у 32 (39%) осіб не виявили жодних побічних явищ.

Після медіанного періоду спостереження тривалістю 43,0 міс медіана ВБП становила 11,8 міс, а медіана ЗВ – 30,2 міс. У пацієнтів із метастазами в печінку медіана ВБП була коротшою. До того ж в осіб без ремісії або побічних ефектів показник ВБП також був нижчим. Доведено, що зниження дози та наявність такого побічного ефекту, як діарея, є предиктивними факторами терапії пазопанібом, однак їх не слід вважати незалежними маркерами ВБП. За даними однофакторного аналізу, у пацієнтів, яким знизили дозу, ВБП була довшою.

Суттєвий вплив на ЗВ мали такі фактори: вік пацієнта, наявність метастазів у печінку, зареєстровані побічні ефекти та відповідь пухлини на лікування. Пацієнти, які перебували у групах із сприятливим, проміжним та несприятливим прогнозом, мали неоднакову медіану ЗВ: 31,5 (23,2-46) (n=35), 26,2 (12,9-40) (n=37) та 6,2 (2,9-6,2) (n=7) міс відповідно (p=0,02).

Обговорення

Дослідження було виконане на базі одного клінічного центру та містить ретроспективний аналіз даних пацієнтів із прогресуючою НKK, які приймали пазопаніб протягом 2013-2019 років.

Досліджувані особи із раком нирок належали до старшої вікової групи (медіанний вік – 63 роки), що є типовим для НKK. Співвідношення чоловіків до жінок, яке становило 1,9:1, також можна пояснити міжнародними тенденціями домінування чоловіків серед пацієнтів із НKK [13]. Медіана ВБП досліджуваних становила 11,8 міс, а медіана ЗВ – 30,2 міс, що дещо перевищувало показники, отримані у реєстраційних клінічних випробуваннях препарату (ВБП – 9,2 міс, ЗВ – 22,9 міс) [5, 6]. Слід зазначити, що досліджувана когорта у цьому випробуванні була більш однорідною, ніж у попередніх. Всі пацієнти перенесли

радикальну нефректомію та мали чистоклітинний тип карциноми за даними гістологічного дослідження. Водночас показники, наведені у цій роботі, зіставні з результатами раніше опублікованих наукових праць (ВБП – 4,6-12,4 міс, ЗВ – 21-29,9 міс) [10, 14-16]. Корейськими авторами було представлено 40-місячну медіану ЗВ [17], однак вони не обґрунтували настільки довгий період виживаності.

Згідно з аналізом найкращих результатів лікування, показник об'єктивної відповіді пухлини на терапію у цьому дослідженні становив 33%, що зіставно з результатами реєстраційного випробування (32,4%) [6], досліджень COMPARZ (31%) [10] і PRINCIPAL (30%) [15].

В Угорщині зареєстровано два препарати першої лінії для лікування НKK, витрати на які відшкодовує держава: сунітиніб та пазопаніб. За даними проспективного рандомізованого дослідження COMPARZ, метою якого було довести, що пазопаніб не менш ефективний, ніж контрольний препарат, ефективність цих препаратів є майже однаковою [9, 10]. В інших ретроспективних дослідженнях отримано подібні [17] або суперечливі результати [16]. За даними випробування PISCES [11] та корейського ретроспективного дослідження [17], пацієнти краще переносять терапію пазопанібом, ніж сунітинібом. У наведеному дослідженні пацієнти добре переносили лікування пазопанібом, тяжкі (3-4-го ступеня) побічні ефекти реєстрували рідко (лише у 14%), а у 43% осіб не було виявлено жодного небажаного ефекту. Найпоширенішими побічними ефектами були діарея (35%), загальна слабкість (17%), гіпертонія (14%), нудота/блювання (10%) та зниження функції печінки (7%), натомисть в учасників реєстраційного випробування найчастіше виявляли діарею (52%), гіпертонію (40%), зміну кольору волосся (38%) та нудоту (26%). Дисфункцію печінки встановлено у 53% осіб [6]. Можливою причиною цієї розбіжності є те, що під час рутинного лікування відсутня систематична реєстрація побічних ефектів на відміну від рандомізованих проспективних клінічних випробувань. У 25% пацієнтів дозу було знижено, що також вплинуло на частоту побічних ефектів. Вищі або подібні частки осіб, яким зменшували дозу, наведені в попередніх працях: у порівняльному дослідженні Motzer et al. (44%) [9], корейському (41%) [17] та угорському (28,9%) [14] дослідженнях. У випробуванні PISCES цей показник становив 13%, однак тут пазопаніб призначали лише протягом 10 тижнів. Невисока частка осіб, яким знижували дозу, є показником доброї переносимості препарату.

Автори додатково вивчали фактори, що впливають на виживаність. Вищі показники ВБП і ЗВ зареєстровано у пацієнтів, у яких не було метастазів у печінку (p=0,003 та p=0,0004 відповідно). Статистичну значущість метастазування у печінку підкреслили також Kim et al. [17], хоча у їхній роботі негативний результат був частково зумовлений метастазами у кістки. У цьому дослідженні кращі результати лікування було отримано у пацієнтів із повною або частковою відповіддю пухлини на препарат (p=0,007). Як і при застосуванні інших інгібіторів тирозинкінази [18-20], наявність побічних ефектів була достовірним предиктивним маркером суттєво тривалішої ВБП (усі побічні ефекти – p=0,0001, діарея – p=0,016), що підтверджує значущість побічних ефектів. Порівняно високий показник ЗВ зареєстровано у пацієнтів віком до 65 років (p=0,008), ймовірно, тому, що наявні в літніх осіб супутні захворювання та відповідна взаємодія між медичними препаратами ускладнювали їх лікування.

Враховуючи раніше опубліковані роботи, у цьому дослідженні проаналізовано найбільшу кількість пацієнтів з одного центру, що є перевагою випробування. Водночас його недоліком є ретроспективний аналіз даних.

Зважаючи на дані сучасних досліджень, застосування пазопаніб у якості препарату першої лінії при прогресуючій НKK навіть у невідібраних за певними ознаками осіб є ефективною терапією, яку пацієнти добре переносять. При цьому і ЗВ, і ВБП значно подовжуються за умови відсутності метастазів у печінку. Наявність побічних ефектів є незалежним предиктивним маркером довшої ВБП, натомисть молодший вік (<65 років) та об'єктивна відповідь пухлини на лікування є незалежними маркерами більш тривалої ЗВ.

Підготувала **Анна Сакалош**

За матеріалами: Kürönya Z., Szönyi M.D., Nagyiványi K. et al. Predictive Markers of First Line Pazopanib Treatment in Kidney Cancer. Pathol. Oncol. Res. 26, 2475-2481 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12253-020-00853-9>

ВОТРІЄНТ™ — перша лінія терапії місцево поширеної і/або метастатичної нирково-клітинної карциноми²⁻⁴

СИЛА для руху вперед

Посилення першої лінії за рахунок балансу клінічної ефективності, збереження якості життя і вибору пацієнта^{1,6-9}



Рекомендований для
1-ї лінії терапії НКК²⁻⁴

Показання. Лікування місцевопоширеної та/або метастатичної нирково-клітинної карциноми (НКК)¹.

Про лікарський засіб Вотрієнт™. **Склад:** діюча речовина — пазопаніб; 1 таблетка містить 200 або 400 мг пазопанібу (у формі пазопанібу гідрохлориду). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби, інгібітори протеїнази. **Код АТС** — L01X E11. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Особливості застосування:** можливі печінкові ефекти, гіпертензія, синдром задньої оберненої енцефалопатії/задньої оберненої лейкоенцефалопатії, інтерстиційне захворювання легень/пневмоніт, порушення функції серця/серцева недостатність, подовження інтервалу QT і torsades de pointes, артеріальний тромбоз, венозний тромбоемболіт, тромботична мікроангіопатія, геморагічні ускладнення, перфорації та фістули шлунково-кишкового тракту, погіршення загоєння ран, гіпотиреозидизм, протейнурія, пневмоторакс, інфекції з нейтропенією або без неї, ювенільна токсичність (у тварин), не можна призначати дітям до 2 років, слід запобігати вагітності. **Побічні ефекти.** **Дуже часто:** зниження апетиту (включаючи анорексію), дисгевзія (включаючи агевзію та гіпogeзію), головний біль, артеріальна гіпертензія, діарея, нудота, блювання, біль у животі, зміна кольору волосся, висипання; алопеція; синдром долонно-підшовної еритродизестезії, протейнурія, підвищена втомлюваність, підвищення рівнів аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази. **Часто:** нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія; гіпотиреозидизм, гіпoфoсфaтемія, безсоння, запаморочення, летаргія, парестезії, периферична сенсорна нейропатія, погіршення зору, венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневий тромбоз), припливи, прилив крові до обличчя (почервоніння обличчя), дистонія, носові кровотечі, кровоохаркання, диспное, диспепсія, стоматит, метеоризм, здуття живота, суїсть у роті, виразки ротової порожнини, порушення печінкової функції, гіпербілірубінемія, гепатотоксичність, гіполігематія і депігментація шкіри, еритема, свербіж, сухість шкіри, гіпергідроз, мialгія, м'язові спазми, артралгії, астенія, запалення слизової оболонки, набряк (периферичний набряк, набряк очей, локалізований набряк і набряк обличчя), біль у грудях, зменшення маси тіла, підвищення рівнів креатиніну та білірубіну крові, зменшення кількості білих кров'яних клітин (включаючи зменшення рівня нейтрофілів і лейкоцитів), збільшення рівня ліпази крові, підвищення артеріального тиску крові, збільшення рівня тиреоїдних гормонів, збільшення рівня гамма-глутамілтрансферази, зменшення рівня магнію крові, аномальні печінкові проби. **Нечасто:** інфекції (з нейтропенією або без неї), інфекції ясен, інфекційний перитоніт, пухлинний біль, гіпомангемія, гіпестезії, ішемічний інсульт, транзиторні ішемічні атаки, церебральний інфаркт, сонливість, відшарування/розрив сітківки, знебарвлення вій, дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія), брадикардія, інфаркт міокарда, ішемія міокарда, поліморфна шлункова тахікардія типу «пірует» (torsade de pointes), кровотечі, гіпертонічний криз, легенева емболія, легеневі кровотечі, пневмоторакс, ринорея, часті випорожнення, шлунково-кишкова кровотеча, ректальна кровотеча, анальна кровотеча, перфорація товстої кишки, кровотечі з ротової порожнини, фістула шлунково-кишкового тракту, блювання кров'ю, випорожнення з домішками крові, гемороїдальна кровотеча, перфорація клубової кишки, мелена, кровотеча зі стравоходу, панкреатит, ретроперитонеальна кровотеча, кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, жовтяниця, медикаментозно індуковане ураження печінки, печінкова недостатність, реакції фоточутливості, експлозивні висипання, порушення з боку нігтів, висипання везикулярні, висипання папулезні, висипання еритематозні, висипання генералізовані, висипання макулярні, висипання сверблячі, свербіж генералізований, еритема долонь, біль у скелетно-м'язовій системі, кровотеча з сечовивідних шляхів, менорagia, метроррагія, вагінальна кровотеча, озноб, ураження слизової оболонки, зменшення рівня тромбоцитів, збільшення рівня сечовини крові, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, підвищення рівня зліплення крові; зменшення рівня глюкози крові; підвищення діастолічного тиску крові, аномальні тести щитоподібної залози, підвищення систолічного тиску крові, підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня трансаміназ. **Перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із повною інструкцією для медичного застосування препарату Вотрієнт™.**

Ця інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших заходів чи прямих передачі медичним і фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невідзначеного кола осіб, заборонено.

Матеріал підготовлено відповідно до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур групи компаній «Новартис».

Вотрієнт™ (пазопаніб) Реєстраційне посвідчення № UA/12035/01/01; UA/12035/01/02. Інструкція для медичного застосування затверджено Наказом №117 від 03.02.2021 р.

1. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. J Clin Oncol. 2014; 32 (14): 1412-1418. 2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Ann Oncol. 2014; 25 (suppl 3): iii49-iii56. 3. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU guidelines. Updated March 2016. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma>. 4. NCCN Guidelines for Kidney Cancer. V. 2. 2016 — Web Conference. <http://www.nccn.org>. 5. Інструкція з медичного застосування препарату Вотрієнт. 6. Sternberg C.N., Davis L.D., Mardak J. et al. J Clin Oncol. 2010; 28(6): 1061-1068. 7. Sternberg C.N., Hawkins R.E., Wagstaff J. et al. Eur J Cancer. 2013; 49(6): 1287-1296. 8. Motzer R.J., Hutson T.E., McCann L. et al. N Engl J Med. 2014. May 1; 370(18): 1769-1770. 9. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. N Engl J Med. 2013 Aug 22; 369(8): 722-731. 10. www.votrient.com.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +38 (044) 389 39 33; drugs_safety_ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.

Представництво компанії «Новартис Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т Степана Бандери, 28-А (літера Г)
Тел.: +38 (044) 389-39-30, факс: +38 (044) 389-39-33