

АФИНИТОР: Прерывая замкнутый круг традиционной терапии



aBC

АФИНИТОР: Препарат выбора в терапии HR+/HER2 – распространенного рака молочной железы, позволяющий преодолеть резистентность к эндокринной терапии. ⁽¹⁻⁴⁾



aRCC

АФИНИТОР: Вторая линия таргетной терапии распространенной почечно-клеточной карциномы при неэффективности или непереносимости ингибиторов ангиогенеза. ^(1,2)



PNET

АФИНИТОР: Первая линия терапии распространенных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. ^(1,2)

Информация для специалистов сферы здравоохранения. Информация подлежит размещению в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. Распространение данной информации любыми способами, предоставляющих доступ к ней неопределенному кругу лиц, запрещено. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по назначению препарата. **Афинитор. Форма выпуска:** таблетки, содержащие 2,5 мг, 5 мг или 10 мг эверолимуса. **Показания к применению:** Дозировка 5 мг и 10 мг: – Лечение прогрессирующего гормон-рецептор-положительного, HER2 негативного рака молочной железы в комбинации с экземестаном у женщин в постменопаузальном периоде, у которых отсутствуют быстро прогрессирующие заболевания внутренних органов, если предшествующая терапия нестероидными ингибиторами ароматазы привела к рецидиву или прогрессии. – Лечение неоперабельных или метастатических, хорошо или умеренно дифференцированных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы у взрослых пациентов с прогрессирующим заболеванием. – Лечение пациентов с почечно-клеточной карциномой на поздней стадии, у которых заболевание прогрессировало на фоне или после приема VEGF-терапии (направленной на фактор роста эндотелия сосудов). – Лечение пациентов в возрасте от 3 лет субэпидимальной гигантоклеточной астроцитомой (СЭГА), связанной с туберозно-склерозным комплексом (ТСК), требующей терапевтического вмешательства, за исключением хирургического. – Лечение взрослых пациентов с почечной ангиомиолипомой, связанной с туберозно-склерозным комплексом (ТСК), при которой существует риск осложнений (например, размер опухоли, наличие аневризмы, наличие нескольких опухолей или двусторонние опухоли), которые не требуют хирургического вмешательства. Доказательство основывается на анализе изменения объема ангиомиолипомы. Дозировка 2,5 мг: Лечение пациентов в возрасте от 3-х лет с субэпидимальной гигантоклеточной астроцитомой (СЕГА), связанной с туберозно-склерозным комплексом (ТСК), требующей терапевтического вмешательства, за исключением хирургического. **Противопоказания:** Чувствительность к Сиролимусу. Повышенная чувствительность к действующему веществу, к другим производным рапамицина или к любому вспомогательному веществу. **Нежелательные реакции:** очень часто: инфекции (вкл. все реакции «инфекции и инвазии» системы по классу органа (например пневмонию, сепсис и отдельные случаи оппортунистических инфекций [например аспергиллез, кандидоз и гепатит В]), инфекции верхних дыхательных путей, синуситы, отиты, анемия, тромбоцитопения, повышение уровня глюкозы, холестерина, триглицеридов, снижение уровня глюкозы, снижение уровня фосфатов, анорексия, нарушение вкусовых ощущений, головная боль, судороги, перикардиальные выпот, пневмонит, одышка, элитаксис, кашель, плевральный выпот, стоматит, диарея, воспаление слизистой оболочки, рвота, тошнота, снижение уровня аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы, высыпания, акне, угревой дерматит, сухость кожи, зуд, поражения ногтей, усталость, слабость, периферические отеки, гипертермия, уменьшение массы тела, снижение уровня иммуноглобулина G в крови, повышение уровня лактатдегидрогеназы, нарушение уровня печеночных ферментов; часто: лейкопения, лимфопения, нейтропения, панцитопения, коагулопатия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура / гемолитический уремический синдром, гемолиз, сахарный диабет, гипофосфатемия, гипокалиемия, гиперлипидемия, гипокальциемия, гипокальциемия, дегидратация, бессонница, тревожность, сонливость, потеря вкусовых ощущений, конъюнктивиты, отек век, гиперемия глаза, артериальная гипертензия, кровотечения, лимфоцеле, тромбозомболия вен, тромбоз трансплантата, тромбозомболия легочной артерии, одышка, воспаление глотки, нарушение дыхания, кровохарканье, гастрит, ощущение сухости во рту, боль в животе и рту, дисфагия, диспепсия, повышение уровня билирубина, ладонно-подошвенный эритродизестезийный синдром, розовый лишай, эритема, кожная эксфолиация, онихохлазия, поражения кожи, умеренная алопеция, боль в суставах, повышение уровня креатинина, почечная недостаточность (в том числе острая почечная недостаточность), протеинурия, инфекции мочевыводящих путей, вторичная аменорея/дисбаланс ЛГ / ФСГ, аменорея, повышение уровня ЛГ, нерегулярные менструации, менструации с задержкой, меноррагия, вагинальные кровотечения, кисты яичника, эректильная дисфункция, боль в груди, боль, раздражительность. **Регистрация:** РС UA/11439/01/01-02 от 20.04.2011. и UA/11439/01/03 от 29.07.2013. Отпускается по рецепту врача. Полная информация содержится в инструкции для медицинского применения препарата. **Представительство «Новartis Фарма Сервисес АГ» в Украине:** 02098, г. Киев, ул. Березняковская 29, тел.: (044) 389-39-32, факс: (044) 389-39-33.

Ссылки: 1. Инструкция для медицинского назначения препарата АФИНИТОР. 2. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al; for the RECORD-1 Study Group, Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010;116:4250-4265. 3. Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011;364:514-523. 4. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus Postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012;366:520-529.

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY




АФИНИТОР
таблетки
эверолимус

549945/AFI/A3/04.16/12000

Современные стратегии таргетной терапии почечноклеточной карциномы

26-27 мая в г. Харькове прошла научно-практическая конференция с международным участием «Урология, андрология, нефрология 2016». Мероприятие, организованное Харьковским национальным медицинским университетом и Харьковской медицинской академией последипломного образования, посетили более 300 урологов, нефрологов, трансплантологов, сексологов, а также детских хирургов и урологов из Украины, Туркменистана, Молдавии, Грузии, Марокко и других стран. Участники имели возможность ознакомиться с современными достижениями диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний мочеполовой системы, обменяться опытом и повысить свою квалификацию. В программе конференции значительное внимание было уделено таргетной терапии рака почки.



Профессор кафедры урологии, оперативной хирургии и топографической анатомии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук **Виктор Петрович Стус** представил современную парадигму лечения метастатического рака почки.

Почечноклеточная карцинома (ПКК) — наиболее частый тип рака почки у взрослых, который составляет около 3% всех злокачественных новообразований и 90-95% опухолей почечного происхождения.

После радикальной нефрэктомии при ПКК I стадии 5-летняя выживаемость составляет примерно 94%, II стадии — 79%. Опухоль, ограниченная почкой, ассоциируется с лучшим прогнозом. В зависимости от T-стадии болезньюспецифическая выживаемость составляет 95, 88, 59 и 20% при T 1, T 2, T 3 и T 4 соответственно. У пациентов с метастазами в регионарных лимфоузлах и/или распространением опухоли за пределы капсулы выживаемость снижается до 12-25%. У больных с IV стадией заболевания 5-летняя выживаемость очень низкая.

Motzer и соавт. идентифицировали 5 факторов риска, позволяющих прогнозировать выживаемость при метастатической ПКК (мПКК). На основании этих факторов пациенты с мПКК классифицируются на 3 группы. В группе низкого риска (факторы риска отсутствуют) медиана выживаемости составляет 20 мес, в группе промежуточного риска (1-2 фактора) — 10 мес, в группе высокого риска (≥3 факторов) — 4 мес. К данным прогностическим факторам относятся:

- низкий функциональный статус Карновского (<80%);
- высокий сывороточный уровень лактатдегидрогеназы (более чем в 1,5 раза от верхней границы нормы);
- низкий уровень гемоглобина (< нижней границы нормы);
- высокий скорректированный сывороточный уровень кальция (>10 мг/дл);
- отсутствие предшествующей нефрэктомии.

С улучшенной выживаемостью пациентов с мПКК ассоциируются длительная выживаемость без метастазов после первичной нефрэктомии; наличие только легочных метастазов; хороший функциональный статус и удаление первичной опухоли.

Хирургическое вмешательство остается единственным методом лечения локализованной ПКК и также применяется в качестве паллиативного подхода при мПКК. В зависимости от характеристик опухоли и пациента может выполняться частичная или радикальная нефрэктомия с использованием открытых, лапароскопических или роботизированных хирургических методов.

ПКК рефрактерна к большинству химиотерапевтических агентов, что обусловлено мультирезистентностью, опосредуемой Р-гликопротеином. В то же время ПКК является иммуногенной опухолью, при этом описаны случаи спонтанной ремиссии. Для модификации биологического ответа применяются интерлейкин-2 (IL-2), вакцина БЦЖ, интерфероны (IFN), лимфокин-активированные киллеры в комбинации с IL-2, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, а также немелоаблятивная аллогенная трансплантация стволовых клеток периферической крови.

При мПКК IFN обеспечивает увеличение медианы выживаемости в среднем на 2,5 мес, частота ответа составляет 2-12%. При использовании IL-2 частота ответа несколько выше — 10-23%, и при болюсном введении высоких доз можно наблюдать долгосрочный (до 10 лет) полный ответ. Тем не менее токсичность IL-2 значительно превышает таковую IFN.

Сегодня улучшение результатов лечения пациентов с мПКК связывают с таргетной терапией, воздействующей на определенные внутриклеточные мишени, которая стала возможной благодаря успехам молекулярной биологии.

В настоящее время определено значение пути пролиферации, управляемого гипоксией, который основан на стимулирующем действии фактора, индуцированного гипоксией (HIF), и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Патогенез светлоклеточной ПКК в 65% случаев связан с утратой гена-супрессора von Hippel-Lindau (VHL), что приводит к запуску управляемого гипоксией пути

пролиферации, накоплению HIF и гиперэкспрессии различных факторов роста, в первую очередь VEGF, а также тромбоцитарного (PDGF) и трансформирующих (TGFα и β) факторов роста, которые активируют расположенные вблизи опухолевой ткани клетки эндотелия для построения новой сосудистой сети. Неоангиогенез является необходимым условием роста ПКК. Гиперэкспрессия тирозинкиназных рецепторов VEGF (VEGFR) и PDGF (PDGFR) также является одним из механизмов роста опухоли и неоангиогенеза. Рост сосудов приводит к увеличению поступления в опухолевую ткань кислорода и питательных веществ, что позволяет ей продолжить дальнейшее развитие и прогрессирование заболевания. К препаратам, влияющим на сигнальный путь VEGF, относятся блокатор VEGF бевацизумаб (применяется при комбинации с IFNα) и ингибиторы тирозинкиназы рецепторов VEGF (VEGFR-TKI) сорафениб, сунитиниб, пазопаниб и акситиниб.

В современных международных клинических рекомендациях для 1-й линии терапии мПКК у пациентов с благоприятной или промежуточной категорией риска по шкале MSKCC предусматривается использование пазопаниба, сунитиниба или бевацизумаба в комбинации с IFNα и пазопанибом. mTOR (mTOR — mammalian target of rapamycin — мишень рапамицина млекопитающих) блокатор темсиrolimus рекомендован для пациентов с плохим прогнозом по критериям MSKCC. Для 2-й линии терапии мПКК используются пазопаниб, сорафениб и акситиниб (у пациентов с предшествующей резистентностью к цитокинам) либо эверолимус и акситиниб (у больных, ранее получавших VEGFR-TKI).

Пазопаниб — препарат класса VEGFR-TKI, предназначенный для перорального приема. В исследовании VEG105192 у ранее не леченных пациентов пазопаниб значительно увеличил выживаемость без прогрессирования (ВБП; 11,1 мес vs 2,8 мес в группе плацебо), что соответствовало снижению риска прогрессирования или смерти на 60% в группе пазопаниба (p<0,0001). У больных, ранее получавших цитокины, медиана ВБП составила 7,4 мес в группе пазопаниба vs 4,2 мес в группе плацебо (снижение риска смерти или прогрессирования на 46%; p<0,001). На основании результатов этого исследования пазопаниб в 2009 г. был одобрен FDA для лечения ПКК поздних стадий.

В исследовании COMPARZ пазопаниб сравнивался с другим препаратом класса VEGFR-TKI — сунитинибом. Пациентов с распространенной или метастатической ПКК светлоклеточной гистологии, ранее не получавших системной терапии, рандомизировали для получения пазопаниба 800 мг/сут (постоянно) или сунитиниба 50 мг/сут (4 нед, затем 2 нед перерыв). Согласно основному анализу, медиана ВБП составила 8,4 мес в группе пазопаниба и 9,5 мес в группе сунитиниба без статистически значимых различий. В то же время патологическая усталость (опросник FACIT-F) и боль / нарушения чувствительности в ногах (опросник SQLQ) были значительно более выраженными в группе сунитиниба. В последствии обновленный анализ показал, что медиана общей выживаемости составила 28,3 и 29,1 мес при лечении пазопанибом и сунитинибом соответственно. Таким образом, пазопаниб и сунитиниб обладают сопоставимой эффективностью, однако профиль безопасности и качества жизни лучше при лечении пазопанибом.



Доцент кафедры урологии, нефрологии и андрологии Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук **Дмитрий Владимирович Щукин** рассмотрел подходы к выбору таргетной терапии при прогрессировании мПКК.

Современная стратегия лечения мПКК состоит в последовательном назначении таргетной терапии, при этом целью является увеличение выживаемости пациента при минимальных токсических эффектах. Большинство последовательных смен препаратов позволяют продлить контроль над заболеванием за счет переключения таргетных механизмов действия.

Стандартным подходом у пациентов с мПКК является применение VEGFR-TKI до прогрессирования заболевания с последующим переводом на ингибитор mTOR эверолимус

или VEGFR-TKI акситиниб. Тем не менее повторное назначение VEGFR-TKI, как правило, ассоциируется с худшим результатом по сравнению с 1-й линией терапии. Частичная перекрестная резистентность к VEGFR-TKI предположительно связана с ревазулиризацией и возобновлением ангиогенеза, вовлечение микроокружения опухоли (клеток стромы, иммунных клеток), а также активацией альтернативных сигнальных путей, включая FGF, ангиопоэтин, PI3K/Akt, PDGF и c-MET3.

В исследовании AXIS, включившем 723 пациента с ПКК, рефрактерной к цитокинам, сунитинибу, бевацизумабу или темсиrolimusу, сравнивались результаты 2-й линии таргетной терапии VEGFR-TKI сорафенибом (800 мг/сут) и акситинибом (10 мг/сут). В общей популяции было отмечено достоверное преимущество акситиниба в отношении медианы ВБП (6,7 мес vs 4,7 мес; p<0,0001). Однако при анализе подгрупп обращают на себя внимание крайне незначительные различия медианы ВБП между группами рандомизации у пациентов, ранее получавших анти-VEGF терапию. В данной подгруппе не зарегистрировано достоверных различий частоты общих ответов на лечение акситинибом и сорафенибом. Этот факт может свидетельствовать о развитии перекрестной резистентности к разным антиангиогенным препаратам.

При развитии резистентности к ингибиторам VEGF требуется блокирование альтернативных патогенетических путей, одним из которых является mTOR, отвечающий за неоангиогенез и пролиферацию опухоли. mTOR является важным компонентом сигнального пути фосфоинозитид-3-киназа (PI3K)/Akt, который служит регулятором роста и пролиферации эукариотических клеток. Киназа mTOR вовлечена в патогенез многих типов рака, в т. ч. ПКК.

Эффективность блокады сигнального пути mTOR при ПКК, рефрактерной к антиангиогенной терапии, изучалась в рамках рандомизированного исследования III фазы RECORD-1, включившего 416 пациентов с распространенной светлоклеточной ПКК всех групп прогноза по MSKCC, у которых в течение последних 6 мес было зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса на фоне антиангиогенной терапии. Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 в группы терапии блокатором mTOR эверолимусом (10 мг/сут) (n=277) или получению плацебо (n=139) в сочетании с оптимальной поддерживающей терапией. В случае прогрессирования заболевания в группе плацебо допускался перевод пациента на терапию эверолимусом.

В результате было отмечено достоверное преимущество терапии эверолимусом по сравнению с плацебо в отношении медианы ВБП (4,9 мес vs 1,9 мес соответственно; p<0,0001). Преимущество эверолимуса не зависело от количества линий (1, 2 или 3) и вида (сорафениб, сунитиниб, бевацизумаб) предшествующей терапии, а также принадлежности к прогностической группе по MSKCC. В подгруппе пациентов, ранее получавших одну линию антиангиогенного лечения, медиана ВБП составила 5,4 мес у пациентов группы эверолимуса и 1,9 мес в группе плацебо (p<0,0001); после 2 и более линий анти-VEGF терапии данные показатели составили 4 мес vs 1,8 мес (p<0,0001).

При анализе данных пациентов, перешедших из группы плацебо в группу терапии эверолимусом (112 пациентов из 139 — 81%), показано увеличение общей выживаемости в группе таргетной терапии по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в 1,9 раза. Эверолимус снижал риск смерти на 45%. Ответ на лечение (частичный ответ и стабилизация) достоверно чаще регистрировался в группе таргетной терапии по сравнению с группой плацебо (69% vs 32%).

Все антиангиогенные препараты, применяющиеся при ПКК, имеют сходный спектр побочных эффектов. Характерными осложнениями лечения анти-VEGF агентами являются диарея, артериальная гипертензия, слабость и кожные проявления. С учетом одинаковой направленности действия препаратов данной группы, а также данных о нарастании степени тяжести побочных эффектов по мере увеличения длительности терапии, можно ожидать снижения толерантности к лечению у пациентов с VEGFR-TKI-рефрактерными опухолями при использовании во 2-й линии агентов с тем же механизмом действия.

Так, в исследовании AXIS при подгрупповом анализе частоты осложнений 2-й линии терапии в зависимости от вида предшествующего лечения отмечена более высокая частота всех нежелательных явлений, кроме артериальной гипертензии (в обеих группах рандомизации) и ладонно-подошвенного синдрома (в группе сорафениба), у пациентов, ранее получавших сунитиниб, по сравнению с больными, которым ранее назначали цитокины. Это является свидетельством кумулятивной токсичности при последовательном использовании антиангиогенных препаратов.

Терапия эверолимусом выгодно отличается от лечения VEGFR-TKI в отношении спектра нежелательных явлений. В большинстве случаев (97-99%) степень тяжести осложнений лечения эверолимусом не превышает 1-2. С учетом различной структуры побочных эффектов TKI и блокаторов mTOR при последовательном назначении препаратов данных групп кумулятивная токсичность не развивается.

Подготовил **Алексей Терещенко**

