# Неудачи первой линии таргетной терапии метастатического рака почки. Что дальше?

28 апреля в рамках научно-практической конференции «Достижения и перспективы в онкоурологии, пластической и реконструктивной хирургии мочевыводящих путей» старший научный сотрудник отделения пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака, кандидат медицинских наук Олег Анатольевич Войленко рассказал о возможностях второй линии таргетной терапии пациентов с метастатическим раком почки. В докладе были представлены результаты основных исследований, современные рекомендации по второй линии терапии пациентов с метастатическим почечноклеточным раком (мПКР), а также перспективные направления лечения таких пациентов.

Он отметил, что, согласно данным Globocan за 2012 г., в мире насчитывалось около 337 тыс. больных ПКР, из них умерло 143 тыс., т.е. 40% от всех заболевших. При этом метастатическая форма заболевания диагностировалась в 30% случаев. По данным многих авторов, после проведенной нефрэктомии по поводу неметастатического рака почки в 30% случаев наблюдается прогрессирование заболевания. Из этого следует, что фактически половине пациентов с ПКР в дальнейшем потребуется проведение таргетной терапии. Выживаемость до года при мПКР составляет всего 36%, а 5-летняя выживаемость -12%, в большинстве случаев прогрессирование заболевания возникает в течение 3 лет после операции. Лечение пациентов с мПКР требует мультидисциплинарного подхода, дальнейшая тактика, в том числе в отношении таргетной терапии, определяется совместно хирургом и химиотерапевтом.

Согласно рекомендациям NCCN 2016, акситиниб — единственный таргетный препарат второй линии терапии пациентов с мПКР, имеющий категорию І рекомендаций для применения как после прогрессирования на ингибиторах тирозинкиназы (ИТК), так и после цитокинов.

В Украине акситиниб зарегистрирован под торговым названием Инлита<sup>®</sup>. В случае его неэффективности в третьей и последующих линиях терапии применяются эверолимус, сунитиниб, сорафениб.

Акситиниб – пероральный высокоселективный ингибитор рецепторов VEGFR 1, 2 и 3 (D.D. Hu-Lowe et al., 2008). Было установлено, что акситиниб уменьшает кровоток в опухоли. На протяжении 24 ч после приема акситиниба быстро уменьшается проходимость сосудов, количество кровеносных сосудов и ангиогенез в опухоли (Т. Inai et al., 2004). Кроме того, рост опухоли замедляется благодаря снижению проницаемости сосудов (L.J. Wilmes et al., 2007). На фоне терапии этим препаратом на протяжении 7 дней уменьшается количество кровеносных сосудов опухоли, в то же время его отмена приводит к возобновлению роста опухоли (M.R. Mancuso et al., 2006).

В рандомизированном исследовании AXIS сравнивалась эффективность акситиниба (5 мг 2 р/день) и сорафениба (400 мг 2 раза в день) у пациентов с гистологически подтвержденным мПКР (светлоклеточная форма) при прогрессировании заболевания на фоне первой линии терапии (сунитиниб, бевацизумаб + интерферон-α, темсиролимус, цитокины). Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП), в исследовании также оценивались общая выживаемость (ОВ), частота

общего ответа (ЧОО), длительность ответа (ДО), безопасность и качество жизни. На фоне терапии акситинибом показатель ВБП был выше по сравнению с сорафенибом -6.8 против 4.7 мес, при более детальном анализе, после стратификации пациентов, практически во всех подгруппах акситиниб также показал свое преимущество (рис.). Согласно данным исследования по критериям RESIST, частичная регрессия наблюдалась в 19 и 9%, стабилизация заболевания – в 49,9 и 54%, прогрессирование — в 21,6 и 21%, промежуточный ответ - в 6,1 и 11,1% случаев в группах акситиниба и сорафениба соответственно. Таким образом, в исследовании AXIS акситиниб показал преимущество над сорафенибом во второй линии терапии пациентов с мПКР в отношении медианы безрецидивной выживаемости (6,8 против 4,7 мес) и частоты объек-

тивного ответа (19 против 9%).



О.А. Войленко

Было выявлено, что гипертензия, возникающая на фоне терапии акситинибом, является независимым предиктором увеличения ОВ. В группе пациентов с систолическим артериальным давлением (САД) ≥140 мм рт. ст. ОВ составила 20,7 мес, а с САД <140 MM pt. ct. -15,7 Mec на 8-й неделе после рандомизации и 20,8 против 14,8 мес на 12-й неделе, аналогично при диастолическом артериальном давлении (ДАД) ≥90 мм рт. ст. -21,3 и 20,7 мес на 8-й и 12-й неделе после рандомизации, по сравнению с 13,9 и 12,9 мес при ДАД < 90 мм рт. ст. в группе акситиниба и сорафениба соответственно.

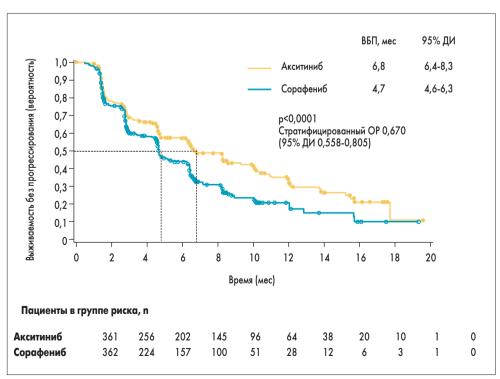


Рис. Выживаемость без прогрессирования (оценка IRC)

По оценке независимого комитета, выживаемость без прогрессирования в группе акситиниба на 43% превысила ВБП в группе сорафениба. Это различие между группами статистически достоверно.

IRC — независимый наблюдательный комитет; ДИ — доверительный интервал; ОР — относительный риск.

1. 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: 1931-39.

2. Tzogani K., Skibeli V., Westgaard I. et al. The European Medicines Agency Approval of Axitinib (Inlyta) for the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma After Failure of Prior Treatment With Sunitinib or a Cytokine: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. The Oncologist 2015; 20: 196-201.



Indicate partney residency in a partney residency in a partney residency partney by partney by partney by partney part

educines Agency Approval or Austrian (imitga) for the Treatment or Advanced Nerial Latit Latinomia Arter Failure or Prior Treatment with Suntaina or a Cytokine: Summary or the Scientific Assessment of the Co Concologist 2015;20:196-201.

.Представництво «Файзер Ейч. СІ. ПІ. Корпорейшн» в Україні: 03680, м. Київ вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50 www.pfizer.com



#### ОНКОУРОЛОГІЯ

ПОГЛЯД ФАХІВЦЯ

По результатам исследований AXIS и RECORD-1 препараты акситиниб и эверолимус были включены во вторую линию терапии. Поскольку акситиниб продемонстрировал лучшую ВБП (6,8 против 4,9 мес), в дальнейшем все препараты сравнивались с эверолимусом.

В рандомизированном исследовании METEOR кабозантиниб сравнивали с эверолимусом во второй линии терапии у 658 пациентов со светлоклеточным ПКР при прогрессировании заболевания на фоне терапии ингибиторами рецепторов VEGFR. Были получены следующие результаты: ВБП была выше на фоне терапии кабозантинибом после как минимум одного цикла VEGFR-ТКІ (9,1 против 3,7 мес), токсичность 3-4 степени наблюдалась как на фоне терапии кабозантинибом (68%), так и на фоне терапии эверолимусом (58%), по результатам исследований кабозантиниб был включен в терапию второй линии пациентов с мПКР (Т.К. Choueiri et al., 2015).

Для того чтобы обеспечить максимальный клинический эффект, важно

определить необходимую последовательность назначения таргетных препаратов при мПКР. По результатам исследования RECORD-3, ВБП выше в группе пациентов, принимавших сунитиниб с дальнейшим переходом на эверолимус, по сравнению с пациентами, вначале принимавшими эверолимус (25,8 против 21,1 мес). Таким образом, сунитиниб остался стандартом первой линии терапии (R.J. Motzer et al., 2013).

Одним из перспективных направлений является комбинированная таргетная терапия, в настоящее время проводится ряд исследований по изучению эффективности различных комбинаций таргетных препаратов. Промежуточные результаты исследования JAVELIN 100 показали 100% частичный ответ у пациентов, получающих акситиниб в комбинации с авелумабом в первой линии (Larkin et al., 2016). В исследовании СНЕКМАТЕ-016 комбинированная терапия также демонстрирует высокие показатели ВБП (А. Amin et al., 2014).

Активно изучаются возможности персонализированной терапии. Так, в исследовании IMmotion150 в первой группе пациенты получали атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом после терапии атезолизумабом, во второй – после приема сунитиниба, а в третьей изначально пациенты принимали атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом. Не было выявлено статистически значимого различия в ВБП между группами в целом, но среди пациентов с экспрессией PD-L1 >1% наблюдалось статистически значимое увеличение медианы ВБП в третьей группе – 5,5, 7,8 и 14,7 мес соответственно (D. McDermont et al., 2017).

Таким образом, эра таргетной терапии позволила достичь новых высот в борьбе с мПКР. В то же время хирургическое лечение продолжает занимать важное место в терапии этого заболевания. На сегодняшний день основной опцией терапии второй линии мПКР в Украине является акситиниб, который демонстрирует высокие показатели ВБП и ОВ.

Подготовила Екатерина Марушко

Напечатано при поддержке Представительства «Пфайзер Эйч.Си.Пи. Корпорейшн» в Украине». WUKINL0317005

Дальнейшие разработки, направленные на преодоление механизмов резистентности, позволят улучшить клинические результаты ОВ пациентов. Перспективными направлениями являются комбинированная таргетная терапия и персонализированная терапия. Изучение новых агентов, направленных на звено иммунного ответа, а также их комбинаций, персонализированный подбор препаратов на основании изучения антигенного статуса опухоли позволят улучшить показатели выживаемости пациентов с мПКР.



## Конгресс ASC : Новые исследования в онкологии

2-6 июня в г. Чикаго (США) состоялся ежегодный конгресс Американского общества клинических онкологов (ASCO). Результаты последних исследований представляли на сессиях, охватывающих все области онкологии. Здесь и далее (см. с. 27) рассмотрим ключевые исследования, вызвавшие заметный резонанс. В частности, повышенное внимание ученых привлекли результаты новых исследований, демонстрирующих расширение возможностей в лечении рака предстательной железы (РПЖ) и индивидуализации терапии.

#### Комбинация абиратерона ацетата со стандартной терапией увеличивает выживаемость больных распространенным раком предстательной железы

В клиническом исследовании III фазы STAMPEDE оценивалась эффективность и безопасность раннего назначения абиратерона ацетата у больных с РПЖ. В исследовании приняли участие больные местнораспространенным или метастатическим РПЖ, имеющие высокий риск прогрессирования заболевания и получающие в течение длительного времени андрогендепривационную терапию (АДТ). Авторы работы представили первые результаты по выживаемости. Стандартная терапия включала АДТ, проводимую в течение ≥2 лет. Лучевая терапия назначалась пациентам с N0M0 и N+M0. Все участники были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одна из которых получала только стандартную терапию, а вторая – стандартную терапию в комбинации с абиратероном (1000 мг) и преднизолоном (5 мг). Продолжительность лечения зависела от стадии заболевания и необходимости проведения лучевой терапии в радикальном объеме. У пациентов, имеющих отдаленные метастазы (М1), или тех, кому лучевая терапия не проводилась, лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, зарегистрированного клинически, по уровню простатического специфического антигена (ПСА) и данным инструментальных методов обследования. Во всех остальных случаях лечение продолжалось как минимум в течение 2 лет или до прогрессирования заболевания. Первичной конечной точкой исследования был летальный исход, независимо от его причины.

С ноября 2011 г. по январь 2014 г. в исследование STAMPEDE было включено 1917 больных. Группы пациентов были сбалансированы по основным характеристикам. Медиана возраста составила 67 лет. У 52% участников исследования были метастазы, 20% N+/X M0, 28% N0M0. Медиана ПСА составила 53 нг/мл. При медиане наблюдения 40 мес летальный исход был зарегистрирован у 262 пациентов в группе стандартной терапии и 184 больных в группе абиратерона. Показатель 3-летней ОВ составил 83% в группе абиратерона и 76% в группе стандартной терапии. В сравнении со стандартной терапией абиратерон снижал риск неудачи лечения на 71%.

Нежелательные явления 3 степени были зарегистрированы у 41% больных в группе абиратерона и 29% пациентов в группе стандартной терапии. Среди нежелательных явлений в группе абиратерона чаще всего встречались осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (гипертензия), а также со стороны печени. Летальный исход, обусловленный проводимой терапией, был зарегистрирован у 2 больных, получавших абиратерон, и у 1 пациента, находившегося в группе стандартной терапии.

Авторы исследования сделали вывод о том, что изученный режим не только оказался эффективным, но и обладал приемлемым профилем безопасности.

James N., De Bono J., Spears M. et al. 2017 ASCO Annual Meeting.

### Абиратерона ацетат повышает выживаемость больных метастатическим раком предстательной железы, имеющих высокий риск прогрессирования и ранее не получавших андрогендепривационной терапии

Озвучены результаты клинического исследования III фазы LATITUDE, целью которого была оценка эффективности и безопасности комбинации абиратерона ацетата с режимами стандартной гормонотерапии у больных метастатическим РПЖ, имеющих высокий риск прогрессирования заболевания и не получавших ранее АДТ.

В исследовании приняли участие в общей сложности 1199 больных, у всех пациентов присутствовали как минимум 2 из 3 факторов риска прогрессирования РПЖ (сумма Глисона  $\geq$ 8, наличие  $\geq$ 3 метастатических очагов в костях или  $\geq$ 3 очагов висцерального поражения). Все участники были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одна из которых получала АДТ + абиратерон (1 г в день) + преднизолон (5 мг в день), а вторая — только АДТ и плацебо. Основными критериями эффективности были показатели общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП).

При медиане наблюдения 30,4 мес риск смерти в группе больных, получавших абиратерон, был на 38% ниже, чем в группе плацебо. Медиана ОВ не достигнута в группе исследуемого режима, тогда как в группе плацебо составила 34,7 мес. Среди нежелательных явлений 3-4 степени наблюдались гипертензия (20,3% в группе абиратерона и 10,0% в группе плацебо), гипокалиемия (10,4 и 1,3% соответственно), повышение уровня АЛТ (5,5 и 1,3% соответственно) или АСТ (4,4 и 1,5% соответственно).

Эти результаты тем более важны, что для пациентов с метастатическим РПЖ, имеющих высокий риск прогрессирования и не получавших АДТ, прогноз остается неблагоприятным. Несмотря на то что комбинация АДТ с доцетакселом доказала свою эффективность у данных пациентов, далеко не всем больным может быть назначен доцетаксел.

На основании полученных результатов авторы исследования делают вывод, что добавление абиратерона и преднизолона к АДТ способствует значительному увеличению ОВ и ВБП у больных метастатическим РПЖ, имеющих высокий риск прогрессирования и не получавших ранее АДТ.

Fizazi K., Tran N., Fein L. et al. 2017 ASCO Annual Meeting.

#### Новое исследование роли молекулярного скрининга в выборе лечения пациентов с распространенным рефрактерным раком

Целью исследования ProfiLER была оценка генетических изменений у больных распространенными формами рака и определение тактики лечения согласно выявленным изменениям. На момент среза данных (январь 2017 г.) в исследование включено 2490 больных (средний возраст 59 лет, 55% женшины). В общей сложности было проанализировано 1826 (73,3%) образцов; 301 (12%) еще находятся на стадии анализа и у 363 (14,6%) больных образцы опухоли не проанализированы по техническим причинам. Были выявлены следующие новообразования: колоректальный рак (10,3%), опухоли женской репродуктивной системы (9.5%), рак молочной железы (8.8%), опухоли головы и шеи (7,1%), саркомы (7,1%), а также злокачественные новообразования головного мозга (6,5%). У 940 из 1826 (51,5%) пациентов была найдена как минимум 1 активирующая мутация, из них у 579 больных — только одна мутация, у 358 — две или более. Мутации, амплификации и гомозиготные делеции были выявлены соответственно в 55.3, 42.1 и 25.5% случаев, Наиболее часто встречались мутации генов KRAS (n=156; 8,5%), PIK3CA (n=150; 8,2%), гомозиготная делеция гена CDKN2A (n=174; 9,5%), гомозиготная делеция гена PTEN (n=49, 2,7%), CCND1 (n=97; 5,3%), FGFR1 (n=56; 3,1%), MDM2 (n=53; 2,9%), HER2 (n=42; 2,3%) и HER1 (n=41; 2,2%).

В соответствии с результатами анализа таргетная терапия рекомендована 644 больным с опухолями женской репродуктивной системы и желудочно-кишечного тракта, а также раком молочной железы (начата у 101 из них). Среди полученных препаратов были ингибиторы mTOR (39%), антиангиогенные ингибиторы тирозинкиназ (21%), ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (9,8%), ингибиторы клеточного цикла (6,9%). В итоге отмечается полный ответ — у 2 пациентов (2,3%), частичный ответ — у 13 (15,1%), стабилизация заболевания — у 29 (33,7%), прогрессирование заболевания — у 42 (48,8%). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,8 мес (95% доверительный интервал 2,2-3,5).

Tredan O., Corset V., Wang Q. et al. 2017 ASCO Annual Meeting.

Подготовила **Катерина Котенко**