

Сорафениб – первый таргетный агент для лечения метастатического рака почки

В.Б. Матвеев, В.А. Черняев

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Виталий Александрович Черняев cherarc@gmail.com

Сорафениб – первый зарегистрированный препарат нового поколения для лечения метастатического почечно-клеточного рака (ПКР). На сегодняшний день число лекарственных агентов, применяемых в качестве таргетной терапии при диссеминированном ПКР, достигло 7. В связи с появлением возможности выбора возник ряд вопросов, остающихся актуальными и на данный момент. С какого препарата начинать лечение? Какой критерий нужно использовать для оценки эффективности лечения? Существует ли оптимальная последовательность назначения лекарственных препаратов?

В представленной обзорной статье сделана попытка систематизации имеющихся на сегодняшний день данных с целью получить ответы на заданные вопросы.

Согласно результатам недавно завершённых исследований сорафениб уступает другим препаратам первой линии терапии метастатического ПКР в отношении показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП), что не транслируется в показатели общей выживаемости (ОВ). Наоборот, благодаря своим свойствам мультикиназный ингибитор сорафениб обеспечивает лучшие показатели ОВ за счёт достижения контроля за заболеванием в большем проценте случаев (число объективных ответов плюс стабилизация), обладает приемлемым профилем токсичности, при этом вероятность отмены лечения из-за непереносимости препарата не превышает 10%. Таким образом, с учётом возможности последовательного назначения таргетных препаратов в настоящее время, скорее, следует пытаться достичь максимальной ОВ, чем использовать в качестве критерия эффективности ВБП. Данные клинических исследований послужили основанием для включения сорафениба в ведущие отечественные (RUSSCO, Ассоциация онкологов России) и зарубежные (ESMO, NCCN) клинические рекомендации в качестве терапии ПКР первой и последующих линий.

Ключевые слова: сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, эверолимус, акситиниб, бевацизумаб, рак почки, метастатический почечно-клеточный рак, таргетная терапия, выживаемость

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-1-73-78

Sorafenib is the first targeted agent to treat metastatic kidney cancer

V.B. Matveev, V.A. Chernyaev

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23, Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Sorafenib is the first registered new-generation targeted drug for the treatment of metastatic renal cell carcinoma (RCC). As of today, there have been as many as 7 medications used for targeted therapy for disseminated RCC. This has provided a possibility to choose a drug and raised a number of questions also remaining relevant at this moment: Which drug treatment should be started? Which criterion should be used to evaluate the efficiency of treatment? Is there any optimal sequence of drugs?

The given review attempts to systemize the currently available data to answer the asked questions.

According to the results of recently completed trials, sorafenib ranks below other agents for first-line therapy for metastatic RCC in progression-free survival (PFS), which fails to translate into overall survival (OS) rates. In contrast, due to its properties, the multikinase inhibitor sorafenib ensures better OS rates, by achieving disease control in the larger proportion of cases (the number of objective responses + stabilization), and has an admissible toxicity profile; at the same time the probability of treatment discontinuation because of intolerance of the drug is not greater than 10%. Thus, by taking into account of the possible sequence of targeted drugs, one should try to achieve the highest OS sooner than to use PFS as an efficiency criterion. The clinical findings have served as the basis for including sorafenib as an agent for first- and next-line therapy for RCC in the leading Russian (RUSSCO, Russian Society of Oncologists) and foreign (ESMO, NCCN) clinical guidelines.

Key words: sorafenib, sunitinib, pazopanib, everolimus, axitinib, bevacizumab, kidney cancer, metastatic renal cell carcinoma, targeted therapy, survival

С декабря 2005 г. официально началась новая эра в лекарственном лечении диссеминированного почечно-клеточного рака (ПКР). Именно тогда FDA

(Food and Drug Administration) одобрило к применению препарат нового поколения, представитель группы антиангиогенной терапии – сорафениб [1].

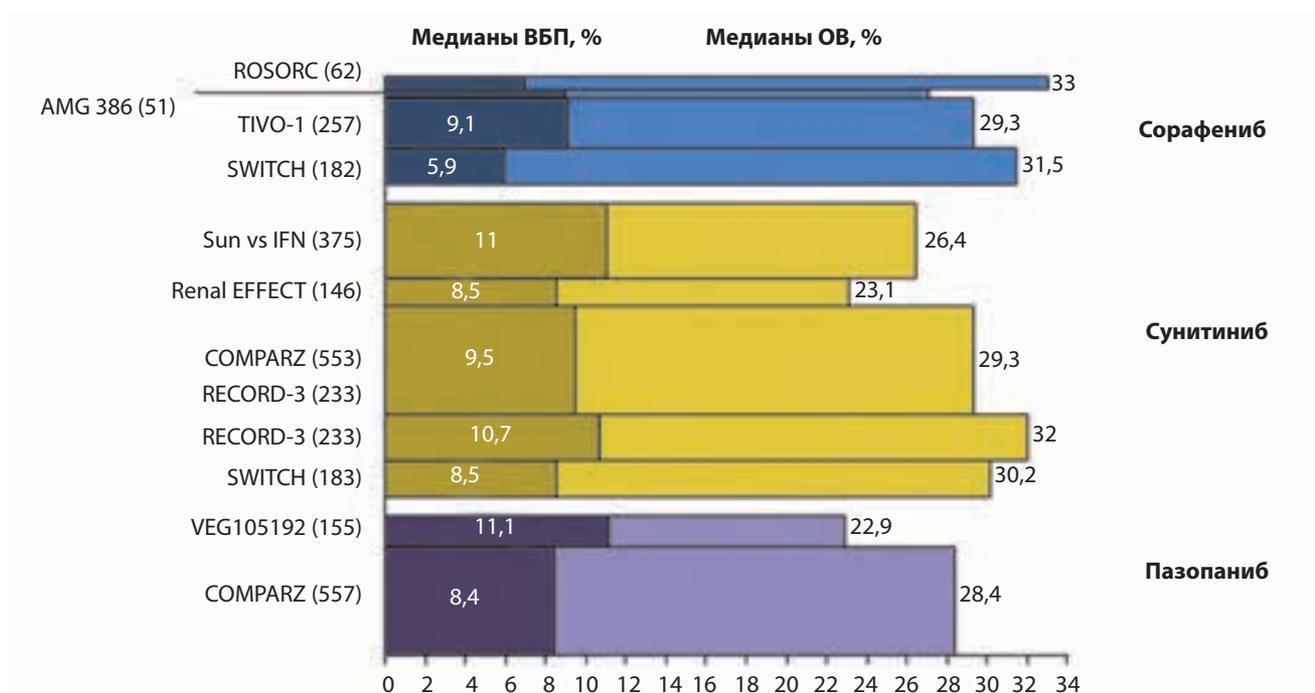


Рис. 1. Медианы ВВП и ОВ в исследованиях сорафениба, сунитиниба и пазопаниба в 1-й линии таргетной терапии (в скобках указано число пациентов, вошедших в исследование)

Эффективность препарата была продемонстрирована в исследовании III фазы TARGET (Treatment Approaches in Renal cancer Global Evaluation Trial) у 903 пациентов с «предлеченным» цитокинами метастатическим ПКР (мПКР) [2]. Выживаемость без прогрессирования (ВВП) при применении сорафениба составила 5,5 мес, что достоверно превосходило результаты в группе плацебо (2,8 мес, $p < 0,01$). Позднее сорафениб использовался в качестве препарата сравнения в нескольких исследованиях III фазы, оценивающих эффективность 1-, 2- и 3-й линий лекарственного лечения при распространенном ПКР. Медиана ВВП при применении сорафениба в этих исследованиях варьировала от 9,1 мес у первичных пациентов, не получавших никакого специфического противоопухолевого лечения, до 3,6 мес — при 3-й линии лекарственного лечения [3, 4]. В течение следующих нескольких лет число представителей лекарственных средств, доступных в широкой клинической практике (в том числе и в России), увеличилось до 7 (ингибиторы VEGF и mTOR). Какова же роль сорафениба на сегодняшний день?

Выживаемость без прогрессирования в первой линии — главный критерий эффективности терапии?

Не вызывает сомнения тот факт, что в течение последних 10 лет успехи как в хирургическом, так и в лекарственном лечении пациентов с диссеминированным ПКР значительно увеличили показатели общей выживаемости (ОВ). Все чаще в литературе

появляются сообщения о достижении 10-летней ОВ у пациентов с распространенной формой заболевания [5].

До недавнего времени отсутствовали прямые сравнительные исследования 2 активных агентов в качестве 1-й линии лекарственного лечения больных с мПКР. Ранее, как правило, исследуемый препарат сравнивали с плацебо. TIVO-1 стало одним из первых исследований III фазы, в котором оценивалась эффективность 2 препаратов — сорафениба и тивозаниба — в качестве 1-й линии лекарственной терапии диссеминированного ПКР. Дизайн был стандартным для такого рода исследований: пациенты со светлоклеточным ПКР, не получавшие до включения в исследование таргетной терапии, с хорошим соматическим статусом — по шкале ECOG 0–1. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в 1-й — больные получали тивозаниб 1,5 мг/сут внутрь в течение первых 3 нед 4-недельного цикла, во 2-й — сорафениб 400 мг внутрь 2 раза в сутки. Первичной конечной точкой являлась оценка ВВП, медиана которой составила 9,1 мес в группе сорафениба и 11,9 мес в группе тивозаниба ($p = 0,042$) [3]. Однако показатель ОВ оказался выше в группе сорафениба (29,3 мес против 28,8 мес, $p = 0,105$).

Сходные результаты были зарегистрированы в исследовании INTORSECT, в котором сравнивались результаты эффективности сорафениба и темсиролимуса в качестве препаратов 2-й линии лекарственного лечения после прогрессирования

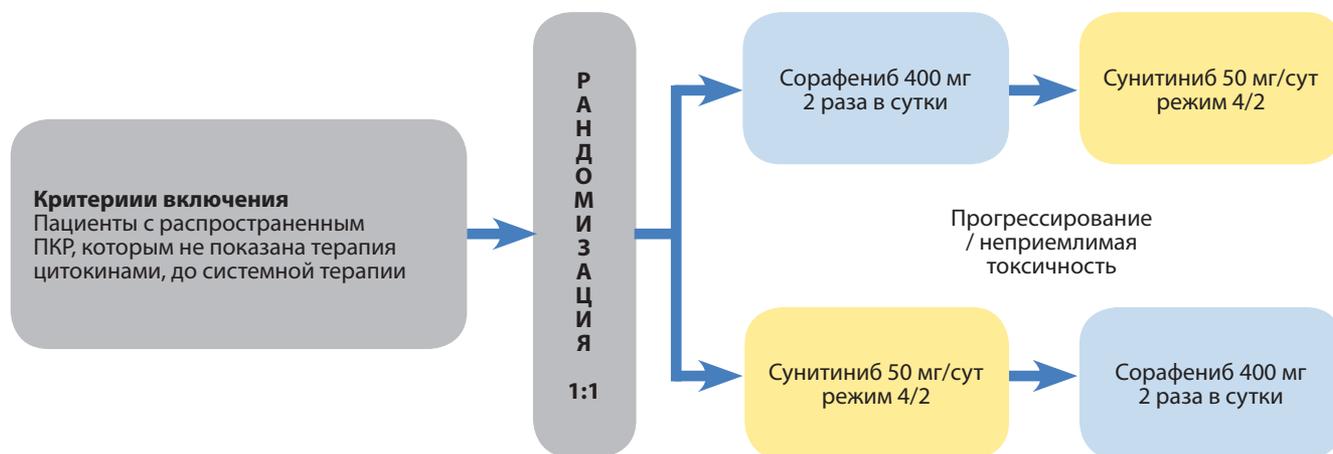


Рис. 2. Дизайн исследования SWITCH

заболевания у пациентов, получавших сунитиниб в 1-й линии терапии [6]. В исследование включено 508 больных, рандомизированных на 2 группы: терапия темсиролимусом 25 мг внутривенно 1 раз в неделю и ежедневная терапия сорафенибом в стандартной дозе 400 мг 2 раза в день перорально. Как и в исследовании TIVO-1, показатель ВБП оказался ниже в группе сорафениба (3,9 мес против 4,3 мес), однако различия оказались недостоверны ($p = 0,19$). Результаты ОВ среди больных, получавших сорафениб, оказались достоверно выше, чем в группе темсиролимуса (16,6 мес против 12,3 мес, $p = 0,01$). Таким образом, исследования TIVO-1 и INTORSECT на сегодняшний день единственные, по результатам которых один препарат из группы ингибиторов тирозинкиназ показал преимущество над другим относительно показателей ОВ.

В целом, если оценить ВБП у пациентов группы применения сорафениба, а также 2 наиболее часто рекомендуемых препаратов 1-й линии терапии сунитиниба и пазопаниба, для первичных пациентов с мПКР, не получавших какого-либо лекарственного лечения, показатели составят 5,9–9,1 мес для сорафениба, 8,5–11 мес для сунитиниба, 8,4–11,1 мес для пазопаниба [3, 7–11]. В то же время показатели ОВ, по данным тех же исследований, имеют следующие результаты: при применении сорафениба – 29,3–33 мес, сунитиниба – 23,1–32 мес, пазопаниба – 22,9–28,4 мес (рис. 1). Согласно представленным данным показатели ВБП при применении сорафениба уступают таковым при применении пазопаниба и сунитиниба в среднем на 2–2,5 мес, при этом ОВ выше при применении сорафениба на 1–5 мес. Таким образом, преимущество в ВБП не транслируется в увеличение ОВ, поэтому целесообразность сравнения эффективности препаратов в 1-й линии терапии только по показателям ВБП представляется сомнительной.

С какого препарата начинать терапию?

В настоящее время в клинической практике в России доступны все имеющиеся на сегодняшний день таргетные агенты. Существует ли оптимальная последовательность выбора лекарственных препаратов при мПКР?

Первые исследования по оценке эффективности препаратов 2-й линии имели следующий дизайн: пациенты включались в исследование при прогрессировании на фоне 1-й линии лечения. К сожалению, подобный дизайн имеет ряд ограничений. Во-первых, не всегда пациенты получали идентичное лечение в рамках 1-й линии. Во-вторых, из-за различий в препаратах 1-й линии не всегда оцениваются схожие комбинации 2-й линии терапии.

Исследование SWITCH-I – первое многоцентровое рандомизированное исследование III фазы по оценке последовательностей сорафениб → сунитиниб и сунитиниб → сорафениб при мПКР – было начато в 2008 г. в Германии, Австрии и Нидерландах. В исследование были включены 365 больных (рис. 2) [11]. Целью исследования было проверить гипотезу о том, что суммарная ВБП после 2 линий терапии выше в случае последовательности сорафениб → сунитиниб по сравнению с последовательностью сунитиниб → сорафениб. Суммарную ВБП рассчитывали по времени от момента рандомизации до прогрессирования или смерти на фоне терапии 2-й линии. Если пациент получил только 1-ю линию, в анализе учитывали прогрессирование или смерть на фоне терапии 1-й линии. Характеристики больных между группами были сбалансированы и соответствовали таковым в повседневной клинической практике (табл. 1).

При оценке результатов после 1-й линии терапии выявлено, что медиана ВБП ниже при применении сорафениба (5,9 мес против 8,5 мес) (рис. 3). Тем не менее суммарная ВБП в случае последова-

Таблица 1. Характеристика групп пациентов в исследовании SWITCH

Показатель	Сорафениб → сунитиниб (n = 182)	Сунитиниб → сорафениб (n = 183)
Медиана возраста (диапазон), лет	64 (39–84)	65 (40–83)
Женщины, %	23,6	26,2
Светлоклеточный тип, %	90,1	84,2
Резекция почки или нефрэктомия, %	91,8	91,8
Функциональный статус по ECOG, %		
0	67,8	61,3
1	32,2	38,2

тельности сорафениб → сунитиниб не отличалась от ВВП на фоне обратной последовательности. Обращает на себя внимание различие в медианах суммарной ВВП (12,5 и 14,9 мес), однако средний риск прогрессирования или смерти между группами не различался (отношение рисков 1,01), поэтому в данном случае различие в медианах не является отражением истинных различий между группами. Исследование не подтвердило гипотезу о том, что суммарная ВВП на фоне последовательности сорафениб → сунитиниб превышает таковую на фоне последовательности сунитиниб → сорафениб, в связи с чем результат проверки гипотезы был признан отрицательным.

Предварительный анализ ОВ также не выявил различий между применением в 1-й линии сорафениба или сунитиниба. Причем медианы ОВ в обеих группах превысили 30 мес (31,5 и 30,2 мес), что является одним из самых высоких показателей среди исследований III фазы. Вновь, как и почти во всех предыдущих иссле-



Рис. 3. ВВП по результатам 1-й линии терапии в исследовании SWITCH. ДИ, доверительный интервал, ОР – отношение рисков

дованиях, был получен парадоксальный результат – ВВП на 2,5 мес ниже при применении сорафениба, при этом показатели ОВ в когортах не различались. Благодаря дизайну исследования (идентичность применяемых препаратов) выявлено, что после приема сорафениба в качестве 1-й линии терапии, несмотря на раннее прогрессирование, далее заболевание характеризуется менее агрессивным течением. Так, терапию 2-й и последующих линий в группе сорафениба получили 64 %, в то время как после сунитиниба только 55 %. Кроме того, отличалось и качество ответа на терапию 2-й линии. Контроль за заболеванием (объективный ответ или стабилизация) зарегистрирован в 49 % случаев при использовании сорафениба в 1-й линии и лишь в 32 % при применении сунитиниба в качестве препарата 1-й линии лекарственного лечения (рис. 4).

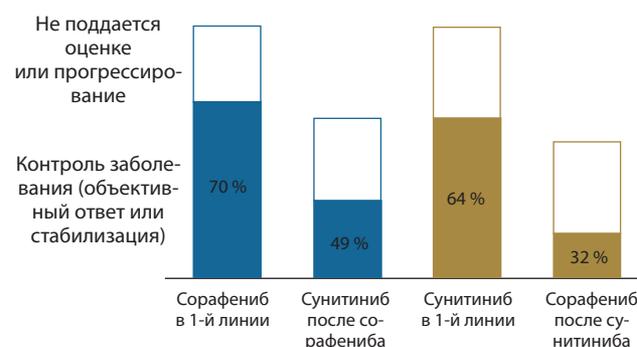


Рис. 4. Результаты лечения после 2-й линии терапии по данным исследования SWITCH

Таблица 2. Терапия 3-й линии по результатам исследования SWITCH

Терапия, препарат, n	Сорафениб → сунитиниб (n = 177)	Сунитиниб → сорафениб (n = 176)
Хотя бы одна линия терапии после сорафениба и сунитиниба	65 (36,7 %)	61 (34,6 %)
Эверолимус	35	39
Пазопаниб	13	15
Сунитиниб	13	12
Сорафениб	8	13
Темсиролимус	11	9
Бевацизумаб/интерферон альфа	4	4
Другое	15	13

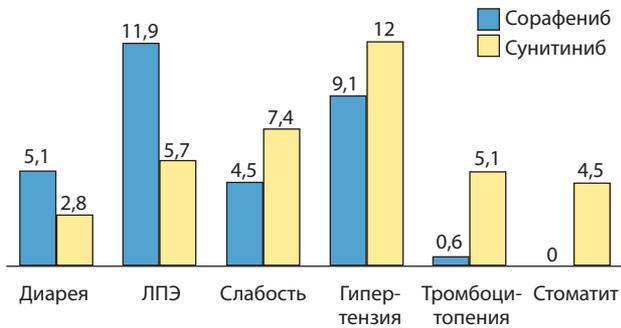


Рис. 5. Нежелательные явления III–IV степени в группах сорафениба и сунитиниба на фоне 1-й линии терапии в рамках исследования SWITCH. ЛПЭ – ладонно-подошвенная эритродизестезия

Таблица 3. Клинические рекомендации для терапии ПКР

Клинические рекомендации	Светлоклеточный рак			Несветлоклеточный рак
	1-я линия	2-я линия		
		После цитокинов	После ингибиторов тирозинкиназ	
RUSSCO, 2014 (Россия)	+	+	–	+
ESMO, 2014 (Европа)	IIВ	IA	IIА	IIIВ
NCCN, 2.2015 (США)	2A	1	2A	2A

Стоит отметить, что группы были сравнимы по числу больных, получивших терапию 3-й и последующих линий (табл. 2). Следовательно, «заслуги» в преимуществе показателей ОВ следует связывать только с приемом сорафениба.

Нежелательные явления терапии

При сходной онкологической эффективности берется во внимание профиль токсичности применяемых лекарственных препаратов. Согласно данным исследования SWITCH-I наиболее частыми нежелательными явлениями на фоне терапии были

гипертензия, ладонно-подошвенный синдром, слабость, диарея, тромбоцитопения, стоматит. Частота развития токсичности III–IV степени приведена на рис. 5.

Частота прекращения лечения из-за токсичности в данном исследовании невысока и составила на фоне 1-й линии терапии при применении сорафениба 8 %, сунитиниба – 13 %, на фоне 2-й линии при применении сорафениба – 4 %, сунитиниба – 7 %.

Согласно исследованию PISCES до 70 % больных предпочли лечение пазопанибом терапии сунитинибом [7]. После опубликования результатов данного исследования большинство специалистов считают пазопаниб наиболее хорошо переносимым препаратом для применения в 1-й линии лекарственного лечения мПКР. Однако не следует забывать и результаты более крупного исследования COMPARZ, согласно которому в 24 % случаев в группе пазопаниба лечение полностью прекращали из-за непереносимости препарата [9]. В группе сунитиниба прекращение лечения по той же причине имело место в 20 % случаев.

Заключение

Согласно результатам недавно завершенных исследований сорафениб уступает другим препаратам 1-й линии терапии мПКР в отношении показателей ВБП, что не транслируется в показатели ОВ. Наоборот, благодаря своим свойствам мультикиназный ингибитор сорафениб обеспечивает лучшие показатели ОВ за счет достижения контроля за заболеванием в большем проценте случаев (число объективных ответов плюс стабилизация), обладая приемлемым профилем токсичности, при этом вероятность отмены лечения из-за непереносимости препарата не превышает 10 %. Таким образом, с учетом возможности последовательного назначения таргетных препаратов в настоящее время скорее следует пытаться достичь максимальной ОВ, чем использовать в качестве критерия эффективности продолжительность ВБП. Данные клинических исследований послужили основанием для включения сорафениба в ведущие отечественные (RUSSCO, ассоциации онкологов России) и зарубежные (ESMO, NCCN) клинические рекомендации в качестве терапии ПКР 1-й и последующих линий (табл. 3).

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2005/ucm108538.htm>
2. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3312–8.
3. Motzer R.J., Nosov D., Eisen T. et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31:3791–9.
4. Motzer R.J., Porta C., Vogelzang N.J. et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted

treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:286–96.

5. Yuan J.L., Wang F.L., Yi X.M. et al. More than 10 years survival with sequential therapy in a patient with advanced renal cell carcinoma: a case report. *Braz J Med Biol Res* 2015;48(1):34–8.

6. Hutson T.E., Escudier B., Esteban E. et al. Randomized Phase III Trial of Temeirolimus Versus Sorafenib As Second-Line Therapy After Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 32: 760–7.

7. Escudier B., Porta C., Bono P. et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol* 2014;32(14):1412–8.

8. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3584–90.

9. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369(8):722–31.

10. Sternberg C.N., Hawkins R.E., Wagstaff J. et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 2013;49(6): 1287–96.

11. Michel M.S., Verenne W., de Santis M. et al. SWITCH: A randomized sequential open-label study to evaluate efficacy and safety of sorafenib (SO)/sunitinib (SU) versus SU/SO in the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC). *J Clin Oncol* 2014;32 (suppl 4; abstr 393).