

Применение таргетных препаратов в гетерогенной популяции больных метастатическим раком почки

Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский

Отделение онкоурологии ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России;
кафедра урологии с курсом онкоурологии ФПК МР РУДН, Москва

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

В большинстве клинических исследований по изучению эффективности и переносимости таргетных препаратов при метастатическом почечно-клеточном раке (ПКР) были включены тщательно отобранные популяции пациентов: с преимущественно светлоклеточными вариантами опухоли без метастазов в головной мозг, с хорошим соматическим статусом. В связи с тем, что в рутинной практике популяция больных гетерогенна и включает пациентов с несветлоклеточными вариантами ПКР, с метастазами в головной мозг, с соматическим статусом по шкале ECOG > 1, актуален вопрос об эффективности и целесообразности применения таргетных препаратов в этой группе больных. В проведенных клинических исследованиях сунитиниба (исследование с расширенными критериями включения) и темсиролимуса (рандомизированное исследование III фазы) продемонстрирована клиническая эффективность препаратов при несветлоклеточных вариантах ПКР, у пожилых больных (> 65 лет) и при неблагоприятном прогнозе течения заболевания (модель Memorial Sloan-Kettering Cancer Center — MSKCC). Частота объективных ответов, общая и выживаемость без прогрессирования у данной категории больных по сравнению с пациентами со светлоклеточным вариантом ПКР оказались ниже, что, вероятно, обусловлено небольшим числом таких больных и отсутствием данных современных рандомизированных контролируемых клинических исследований.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназ

Use of target drugs in a heterogeneous population of patients with metastatic kidney cancer

B. Ya. Alekseev, A. S. Kalpinskiy

Department of Oncourology, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation; Department of Urology with a Course of Oncourology, Faculty for Postgraduate Training of Medical Workers, Russian Peoples Friendship University

The majority of clinical trials included a thoroughly selected population of patients predominantly with clear-cell renal cell carcinoma (RCC), without brain metastases and with a good somatic status. Due to the fact that in routine practice, the patient population is more heterogeneous (patients with non-clear cell RCC, brain metastases, and an ECOG somatic status of > 1, the questions arise of whether it is effective and expedient to use target drugs in this group of patients. The results of clinical trials of sunitinib with extended inclusion criteria and those of the Phase III randomized study of temsirolimus confirmed the clinical efficacy of both agents in the treatment of patients with a poor disease prognosis, non-clear cell RCC and elderly subjects > 65 years (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center). Objective response rates and overall survival without progression were lower in this category of patients versus those with clear-cell RCC, which is likely to be due to the small number of such patients and to the lack of data of the current randomized controlled clinical trials.

Key words: metastatic renal cell carcinoma, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает 3-е место по заболеваемости среди злокачественных новообразований мочеполовой системы после опухолей предстательной железы и мочевого пузыря [1]. По темпам роста онкологической заболеваемости в России ПКР устойчиво занимает 2-е место (32,05%) после рака предстательной железы. В России в 2009 г. зарегистрировали 18328 первичных больных ПКР, при этом показатели смертности от ПКР достигли 8586 человек [2].

Прогресс в понимании молекулярной биологии привел к разработке новых лекарственных средств для лечения метастатического ПКР (мПКР), относя-

щихся к группе таргетных — ингибиторов тирозинкиназ и ангиогенеза. Тактика лечения и прогноз течения болезни для пациентов с мПКР значительно изменились в лучшую сторону после появления таргетных препаратов. Опыт применения последних продемонстрировал уникальные результаты в исследованиях II и III фазы: увеличение выживаемости без прогрессирования, а также общей выживаемости (ОВ) больных мПКР при умеренно выраженной токсичности.

Однако большинство клинических исследований были проведены на тщательно отобранной популяции пациентов с преимущественно светлоклеточным вариантом ПКР, без метастазов в головной

мозг и с соматическим статусом по шкале ECOG 0–1. В связи с тем, что в рутинной практике мы сталкиваемся с гетерогенной популяцией пациентов, в том числе с несветлоклеточным и вариантами ПКР, метастазами в головной мозг и с соматическим статусом по шкале ECOG >1, возникают вопросы об эффективности и целесообразности применения таргетных препаратов у этой группы больных.

Согласно классификации ВОЗ существует 3 главных гистологических подтипа ПКР: наиболее часто встречаемый светлоклеточный (75–85%), папиллярный (12–14%) и хромофобный (4–6%).

В одной из первых работ Т.К. Choueiri et al. изучали роль ингибиторов тирозинкиназ сунитиниба и сорафениба у больных с папиллярным и хромофобным вариантами мПКР. В многоцентровое исследование включили 53 пациента с мПКР, причем метастатическое поражение более чем 2 областей выявили у 16 (30%) из них; 33 (62%) пациента получали предшествующую лекарственную терапию (цитокнины – 49%, химиотерапию – 23%, бевацизумаб – 4% и гормональную терапию – 1%). Папиллярный ПКР диагностировали у 41 (77%) пациента и у 12 (23%) – хромофобный. При этом 20 (38%) больных получали сунитиниб и 33 (62%) – сорафениб.

По данным авторов, показатель частоты объективного ответа для всей популяции больных составил 10%, выживаемость без прогрессирования – 8,6 мес и ОВ – 19,6 мес.

Показатели частоты объективных ответов и выживаемости без прогрессирования оказались выше в группе больных с хромофобным мПКР и составили 25% и 10,6 мес соответственно, в отличие от группы больных с папиллярным вариантом ПКР, где данные показатели составили 4,8% и 7,6 мес соответственно. На фоне лечения сунитинибом частота объективных ответов составила 15% против 6% в группе пациентов, получавших сорафениб. Выживаемость без прогрессирования также оказалась более продолжительной у больных, принимавших сунитиниб, чем у получавших сорафениб (11,9 мес против 5,1 мес, $p=0,002$). Несмотря на низкую частоту объективных ответов, авторы сделали вывод об эффективности применения сунитиниба у больных хромофобным и папиллярным вариантами мПКР [3, 4].

Эффективность использования таргетных препаратов в гетерогенной популяции больных также была подтверждена на основании опубликованных в 2009 г. окончательных результатов исследования сунитиниба с расширенными критериями включения, которые были приближены к реальным показателям в популяции больных мПКР. В исследование включили больных, не соответствующих критериям включения в предыдущие рандомизированные клинические исследования, а также пациентов из стран,

где сунитиниб еще не был одобрен для лечения ПКР. Согласно дизайну в исследование были включены больные с гистологически подтвержденным мПКР, с предшествующей цитокиновой терапией или без нее, больные с неблагоприятным прогнозом заболевания, в возрасте >65 лет, с несветлоклеточным и вариантами ПКР, бессимптомными метастазами в головной мозг и пациенты с соматическим статусом по шкале ECOG >2. Сунитиниб применяли перорально по 50 мг ежедневно в течение 4 нед, затем перерыв 2 нед. На декабрь 2007 г. в 52 странах мира в исследование было включено 4564 пациента. Анализ выполнили на модифицированной популяции больных, получивших не менее 1 дозы сунитиниба. Популяция больных была представлена 32% (1418) пожилых пациентов >65 лет, 7% (321) больных имели метастазы в головной мозг, 13% (582) пациентов – соматический статус по шкале ECOG >2 и 13% (588) больных – несветлоклеточные варианты ПКР. Медиана полученных курсов лечения составила 5 (1–25) курсов. Прекращение терапии в связи с неэффективностью проводимого лечения зарегистрировано у 1168 (27%) пациентов, а по причине развития серьезных побочных эффектов – у 362 (8%) больных [5, 6].

Из 3464 пациентов объективный ответ зарегистрировали у 603 (17%) больных, причем у 34 (1%) – полный ответ на лечение и у 569 (16%) – частичный ответ. Показатели частоты объективных ответов в группах пациентов с предшествующей цитокиновой терапией и группах без таковой оказались сопоставимы (табл. 1). В группе пациентов >65 лет и в общей популяции исследуемых больных этот показатель был схожим. Частота объективных ответов в группе больных с метастазами в головной мозг составила 12% (26 из 213 больных), в группе с соматическим статусом по шкале ECOG >2 – 9% (29 из 319), с несветлоклеточными вариантами ПКР – 11% (48 из 437) и в группе пациентов >65 лет – 17% (176 из 1056). Частота наблюдений стабилизации опухолевого процесса в группах больных в возрасте >65 лет и с несветлоклеточным вариантом ПКР была схожей с показателями в общей популяции исследуемых больных. Этот же показатель в группе пациентов с метастазами в головной мозг и с плохим соматическим статусом оказался несколько ниже, чем в общей популяции (см. табл. 1) [6].

Медиана выживаемости без прогрессирования в общей популяции исследуемых больных составила 10,9 мес, а медиана ОВ – 18,4 мес с незначительными различиями в группах больных с предшествующей цитокиновой терапией и без нее. Показатели выживаемости без прогрессирования и ОВ у пациентов в возрасте >65 лет были сопоставимы с показателями, полученными в общей популяции исследуемых больных. Показатели выживаемости по группам суммированы в табл. 2. Эффективность сунитиниба

Таблица 1. Оценка ответа на проводимое лечение в исследовании сунитиниба с расширенными критериями включения согласно критериям RECIST (response evaluation criteria in solid tumours) [6]

Эффективность	Число пациентов (%)						
	Всего (n=3464)	С предшествующей цитокиновой терапией (n=2406)	Без цитокиновой терапии (n=1046)	С метастазами в головной мозг (n=213)	Со статусом ECOG ≥2 (n=319)	С несветлоклеточным вариантом ПКР (n=37)	В возрасте >65 лет (n=1056)
Объективный ответ	603 (17)	424 (18)	173 (17)	26 (12)	29 (9)	48 (11)	176 (17)
Полный ответ	34 (1)	22 (1)	12 (1)	1 (<1)	0	2 (<1)	5 (<1)
Частичный ответ	569 (16)	402 (17)	161 (15)	25 (12)	29 (9)	46 (11)	171 (16)
Стабилизация ≥ 3 мес	2029 (59)	1414 (59)	613 (59)	111 (52)	167 (52)	250 (57)	633 (60)
Прогрессирование или стабилизация ≤ 3 мес	832 (24)	568 (24)	260 (25)	76 (36)	123 (39)	139 (32)	247 (23)
Клиническая эффективность	2632 (76)	1838 (76)	786 (75)	137 (64)	196 (61)	298 (68)	809 (77)

была подтверждена во всех прогностических группах по модели Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) несмотря на включение в исследование пациентов с метастазами в головной мозг, пожилых больных (в возрасте >65 лет), пациентов с ECOG > 2, с несветлоклеточными вариантами опухоли. Полученные при этом результаты были сопоставимы с данными рандомизированного исследования III фазы. В группе благоприятного прогноза медиана выживаемости без прогрессирования и ОВ составили 14,6 и 24,7 мес, в группах промежуточного и неблагоприятного прогноза медиана выживаемости без прогрессирования и ОВ оказались менее продолжительными — 8,5 и 14,4 мес, 4,1 и 5,3 мес соответственно [6].

К наиболее часто регистрируемым негематологическим побочным эффектам относили диа-

рею (n=1936, 44%) и утомляемость (n=1606, 37%), а к наиболее частым побочным эффектам III и IV степени тяжести — утомляемость (n=344, 8%) и тромбоцитопению (n=338, 8%). Таким образом, общая частота зарегистрированных побочных эффектов III и IV степени тяжести была относительно низка и не превысила 10%, при этом большинство побочных эффектов являлись обратимыми и не требовали прекращения приема сунитиниба. В случае развития выраженной токсичности доза препарата может быть уменьшена либо лечение на время приостановлено [6].

Проведенное исследование с расширенными критериями включения продемонстрировало эффективность и безопасность применения сунитиниба в широкой популяции пациентов, которых обычно не включают в клинические исследования. Полученные

Таблица 2. ОВ и выживаемость без прогрессирования в исследовании сунитиниба с расширенными критериями включения [6]

Выживаемость	Число пациентов						
	Всего (n=4349)	С предшествующей цитокиновой терапией (n=2963)	Без цитокиновой терапии (n=1370)	С метастазами в головной мозг (n=320)	Со статусом ECOG ≥2 (n=582)	С несветлоклеточным вариантом ПКР (n=588)	В возрасте >65 лет (n=1414)
Выживаемость без прогрессирования	10,9	10,8	11,1	5,6	5,1	7,8	11,3
ОВ	18,4	18,4	18,1	9,2	6,7	13,4	18,2

* При анализе ОВ оценивали 503 больных.

результаты обнадежили исследователей, поскольку значительная доля включенных больных — пожилые (32% пациентов в возрасте >65 лет), пациенты с неблагоприятным соматическим статусом (13% с ECOG >2), с несветлоклеточным и вариантами мПКР (13%) и с бессимптомными метастазами в головной мозг (7%), что в большей степени отражает характеристики общей популяции больных [5, 6].

Обнадеживающие результаты лечения больных мПКР группы неблагоприятного прогноза по модели MSKCC были получены в ходе рандомизированного исследования III фазы (Global ARCC Trial) по изучению темсиролимуса, интерферона α (ИФН α) или комбинации этих препаратов. В исследование включили 626 пациентов. Большинство из них (94%) имели неблагоприятный прогноз заболевания (3 и более факторов риска по шкале MSKCC). Согласно дизайну исследования больным внутривенно вводили темсиролимус 25 мг 1 раз в неделю и делали подкожные инъекции ИФН α в дозе 18 млн ЕД 3 раза в неделю или внутривенно темсиролимус 15 мг 1 раз в неделю и подкожные инъекции ИФН α в дозе 6 млн ЕД 3 раза в неделю. У 81% больных, рандомизированно распределенных в группы лечения темсиролимусом и ИФН α, диагностировали светлоклеточный ПКР, у 6% — несветлоклеточные варианты ПКР и у 13% — неустановленные варианты ПКР. Среди несветлоклеточных вариантов ПКР преобладал папиллярный ПКР (75%) [7, 8].

На фоне применения темсиролимуса в монорегиме отметили статистически достоверное увеличение показателей ОВ и безрецидивной выживаемости

по сравнению с ИФН α ($p < 0,001$). Показатели ОВ больных ПКР, получающих комбинированную терапию темсиролимусом и ИФН α, оказались более продолжительными, но статистически недостоверными по сравнению с группой применения монотерапии ИФН α, тогда как выживаемость без прогрессирования оказалась достоверно выше в группе с применением комбинации препаратов. Медиана ОВ в группах темсиролимуса, ИФН α и их комбинации составила 10,9; 7,3 и 8,4 мес соответственно. Таким образом, темсиролимус в дозе 25 мг увеличивал медиану ОВ у больных с неблагоприятным прогнозом на 49%: от 7,3 мес в группе ИФН α до 10,9 мес в группе монотерапии темсиролимусом. Медиана выживаемости без прогрессирования в группах лечения темсиролимусом, ИФН α и комбинированной терапии согласно независимой центральной оценке составила 5,5; 3,1 и 4,7 мес соответственно. Монотерапия темсиролимусом увеличивала медиану выживаемости без прогрессирования у больных с неблагоприятным прогнозом на 77%: от 3,1 мес в группе ИФН α до 5,5 мес в группе темсиролимуса. Частота объективных ответов составила 8,6; 4,8 и 8,1% для больных, получавших темсиролимус, ИФН α и их комбинацию. Клиническая эффективность (объективный ответ и стабилизация более 6 мес) оказалась выше в группе темсиролимуса (32,1%) и группе комбинированного лечения (28,1%) по сравнению с группой ИФН α (15,5%); $p < 0,001$ [7].

Показатели ОВ и безрецидивной выживаемости больных со светлоклеточным и несветлоклеточны-

Таблица 3. ОВ и выживаемость без прогрессирования в зависимости от гистологического варианта ПКР и выполненной нефрэктомии в рандомизированном исследовании III фазы (Global ARCC Trial) по изучению темсиролимуса [9–11]

Параметр	Группа лечения пациентов с неблагоприятным прогнозом				p
	Темсиролимус		ИФН α		
	n	Медиана, мес.	n	Медиана, мес.	
Гистологический вариант ПКР					
ОВ					0,078
Светлоклеточный	169	10,7	170	8,2	
Несветлоклеточный	37	11,6	36	4,3	
Выживаемость без прогрессирования					0,0059
Светлоклеточный	169	5,5	170	3,7	
Несветлоклеточный	37	7,0	36	1,8	
Статус нефрэктомии					
ОВ					0,2
Без нефрэктомии	70	11,5	68	6,2	
С нефрэктомией	67	10,4	67	7,8	
Выживаемость без прогрессирования					0,47
Без нефрэктомии	70	5,7	68	2,0	
С нефрэктомией	67	5,3	67	3,5	

ми вариантами ПКР были более продолжительными в группе темсиролимуса по сравнению с группой ИФН α . При анализе эффективности монотерапии темсиролимусом у пациентов со светлоклеточным и несветлоклеточными вариантами, а также у больных, которым выполняли и не выполняли нефрэктомии, показатели ОВ и выживаемости без прогрессирования оказались сопоставимы. В группе больных в возрасте <65 лет показатели ОВ и выживаемости без прогрессирования также оказались более продолжительными в группе темсиролимуса, чем в группе ИФН α .

Достоверных различий в показателях выживаемости для этой группы больных выявлено не было, но монотерапия темсиролимусом характеризовалась лучшим профилем безопасности по сравнению с ИФН α . Показатели выживаемости по группам суммированы в табл. 3 [9–11].

Переносимость темсиролимуса в качестве монотерапии была лучше, чем ИФН α . Побочные эффекты III–IV степени тяжести реже всего наблюдали у больных, получавших монотерапию темсиролимусом (67%), в сравнении с ИФН α (78%, $p=0,02$) или комбинацией темсиролимуса и ИФН α (87%, $p=0,02$).

Среди отклонений лабораторных показателей, которые чаще определялись в группах темсиролимуса или комбинации препаратов, были гипергликемия (26%), гиперлипидемия (27%) и гиперхолестеринемия (24%). Развитие вышеуказанных побочных эффектов связано с ингибированием mTOR-регулируемого метаболизма глюкозы и жиров. Большинство неблагоприятных явлений на фоне терапии темсиролимусом легко купируемы и управляемы [8, 12, 13].

В ходе исследования III фазы продемонстрирована эффективность и безопасность темсиролимуса у больных с неблагоприятным прогнозом течения заболевания согласно модели MSKCC независимо от гистологического варианта опухоли и наличия предшествующей нефрэктомии [13].

На основании полученных данных темсиролимус рекомендован в качестве препарата выбора 1-й линии терапии больных с неблагоприятным прогнозом (MSKCC) независимо от гистологического варианта опухоли (NCCN 2010) [14].

На сегодняшний день дифференцированный подход к терапии диссеминированного ПКР основан на данных современных клинических исследований, которые позволяют говорить об эффективности и целесообразности использования таргетных препаратов в гетерогенной популяции больных.

Клиническое исследование сунитиниба с расширенными критериями включения продемонстрировало эффективность препарата в широкой популяции пациентов, в том числе у больных пожилого возраста (> 65 лет) и с метастазами в головной мозг. Рандомизированное исследование III фазы темсиролимуса подтвердило эффективность и безопасность препарата у больных группы неблагоприятного прогноза по MSKCC.

Вместе с тем в настоящее время отсутствуют данные проспективных исследований по сравнению различных таргетных препаратов у пациентов указанных групп. Для оптимизации подходов к терапии диссеминированного ПКР необходимы данные современных рандомизированных контролируемых клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Cohen H., McGovern F. Renal Cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353:3477–90.
- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году. М., 2010.
- Plantade V.A., Choueiri V.T., Escudier B.B. et al. Treatment outcome for metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma (RCC) patients treated with tyrosine-kinase inhibitors (TKIs) sunitinib and sorafenib. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl):244(abstr. 5037).
- Choueiri T.K., Plantade A., Elson P. et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:127–31.
- Gore M., Szczylik C., Porta C. et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): preliminary assessment of safety and efficacy in an expanded access trial with subpopulation analysis. *Eur J Cancer Suppl* 2007;5:299(abstr. 4503).
- Gore M.E., Szczylik C., Porta C. et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009;10(8):757–63.
- Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271–81.
- Negrier S. Temsirolimus in metastatic renal cell carcinoma. *Ann Onc* 2008;19(8):1369–70.
- Logan T., McDermott D., Dutcher J. et al. Exploratory analysis of the influence of nephrectomy status on temsirolimus efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma and poor-risk features [abstract 5050]. *J Clin Oncol*, 2008. ASCO Annual Meeting Proceedings 2008;26 part I, suppl 15S:262.
- Dutcher J.P., de Souza P., McDermott C. et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009;26:202–9.
- Kapoor A., Figlin R.A. Targeted inhibition of mammalian target of rapamycin for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Cancer*. 2009;115:3618–30.
- Bellmunt J., Szczylik C., Feingold J., Strahs A. Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann Oncol* 2008;19:1387–92.
- Hudes G., Berkenblit A., Feingold J. et al. Clinical trial experience with temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2009;36(Suppl 3):26–36.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer. 2010; v 2.