

## Оптимизация последовательной таргетной терапии

Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский, К.М. Ньюшко, И.А. Тараки, А.Д. Каприн

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, Москва, 125284, 2-й Боткинский пр-д, 3

Контакты: Кирилл Михайлович Ньюшко kirandja@ya.ru

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает одно из ведущих мест по заболеваемости в мире среди злокачественных новообразований мочеполовой системы, около 25–30 % первичных больных выявляют на стадии метастатического почечно-клеточного рака (мПКР). С 2005 г. по настоящее время для лечения мПКР зарегистрировали и одобрили к применению 10 таргетных и иммуноонкологических препаратов. Быстрый рост терапевтических возможностей лечения мПКР создал проблему выбора для практикующих онкологов и урологов и необходимость понимания принципов оптимизации последовательной таргетной терапии для достижения максимальной эффективности каждой линии лечения. В статье обсуждаются вопросы правильного выбора препаратов 1-й линии таргетной терапии, оптимального дозирования сунитиниба и акситиниба, альтернативных и альтернирующих режимов применения сунитиниба, а также влияние объективного ответа и артериальной гипертензии, развившейся при таргетной терапии, на эффективность лечения.

**Ключевые слова:** метастатический почечно-клеточный рак, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназы, сунитиниб, акситиниб

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-22-29

### Optimization of sequential targeted therapy

B. Ya. Alekseev, A. S. Kalpinskiy, K. M. Nyushko, I. A. Taraki, A. D. Kaprin

Moscow Research Oncological Institute named after P. A. Herzen – affiliated by the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Radiological Center”, Russian Ministry of Health; 3<sup>rd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284 Russia

Renal cell carcinoma (RCC) takes one of the leading places in the world incidence among malignant tumors of the genitourinary system. Metastatic renal cell cancer (mRCC) is detected in about 25–30 % of primary patients. 10 targeted immuno-oncology drugs for the treatment of mRCC were registered and approved for use from 2005 till the present time. Rapid growth of therapeutic options of mRCC treatment has created a problem for practicing oncologists and urologists as well as necessity to understand the principles and consistent optimization of targeted therapy to maximize the effectiveness of each treatment line. The article discusses issues of the correct choice of first-line targeted drugs, optimal dosing of sunitinib and axitinib, alternative modes and alternating use of sunitinib, as well as the influence of objective response and hypertension, which developed on the background of the targeted therapy on the effectiveness of treatment.

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

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает одно из ведущих мест по заболеваемости в мире среди злокачественных новообразований мочеполовой системы. В 2012 г. в мире зарегистрированы более 337 тыс. первичных больных ПКР, 143 369 пациентов погибли от этого заболевания [1]. В России в 2014 г. зарегистрировано 22 234 новых случаев заболевания ПКР, что составило 3,92 % в общей структуре онкологической заболеваемости. По темпам прироста заболеваемости за последние 10 лет ПКР по-прежнему занимает одно из ведущих мест (29,39 %). Абсолютное число умерших от ПКР в России в 2014 г. составило 8430 человек, причем в последние 3 года впервые отмечен спад смертности на 7,08 %, который, вероятно, обусловлен ранней диагностикой и улучшением лечения поздних стадий заболевания [2].

В последние годы глубокое изучение и понимание молекулярно-биологических механизмов опухолевого

роста и прогрессии у больных ПКР послужили импульсом для развития нового лечебного направления в онкоурологии – таргетной терапии. С 2005 г. по настоящее время для лечения метастатического ПКР (мПКР) зарегистрировали и одобрили к применению 10 таргетных и иммуноонкологических препаратов: сорафениб (Нексавар®); сунитиниб (Сутент®); бевацизумаб (Авастин®) в комбинации с интерфероном альфа; пазопаниб (Вотриент®); темсиролimus (Торизел®); акситиниб (Инлита®); эверолимус (Афинитор®); кабозантиниб (Кабометикс®); ленватиниб (Ленвима®) в комбинации с эверолимусом и ниволумаб (Опдиво®). Опыт применения таргетных препаратов продемонстрировал уникальные результаты: увеличение безрецидивной выживаемости и общей выживаемости (ОВ) больных мПКР при умеренно выраженной токсичности, что позволяет проводить лечение в амбулаторном режиме. Все препараты, одобренные после 2013 г., при-

меняют во 2-й и последующих линиях терапии, в то время как группа препаратов 1-й линии остается неизменной и включает сунитиниб, бевацизумаб в комбинации с интерфероном альфа, pazopanib. Быстрый рост терапевтических возможностей для лечения мПКР создал проблему выбора для практикующих онкологов и урологов и необходимость использовать способы оптимизации последовательной таргетной терапии для достижения максимальной эффективности каждой линии [3–10].

В отличие от рутинной химиотерапии цитостатическими препаратами, которая проводится в определенные отрезки времени, лечение таргетными агентами непрерывное и длительное, в некоторых случаях продолжающееся несколько лет. Длительный перерыв в терапии или ее отмена в связи с развитием побочных эффектов может привести к бурному прогрессированию заболевания. Следовательно, своевременная и эффективная терапия побочных эффектов, а также их профилактика являются важным звеном в достижении максимальной эффективности и помогают избегать ненужных снижений дозировок препарата, прерывания или полной отмены лечения, а также уменьшают дискомфорт, связанный с лечением [11].

Одним из первых одобренных таргетных препаратов 1-й линии стал сунитиниб, зарегистрированный более 10 лет назад и доказавший свою эффективность у нескольких тысяч больных. Сунитиниб – таблетированный ингибитор тирозинкиназ, который воздействует на все известные виды рецепторов PDGF и VEGF, c-KIT и FLT-3, участвующих в процессе роста опухоли, патологическом ангиогенезе и метастазировании. Наиболее часто сообщаемые негематологические побочные эффекты всех степеней тяжести в клиническом исследовании III фазы сунитиниба включали диарею, утомляемость, тошноту, стоматит, рвоту, гипертонию и ладонно-подошвенный синдром. К наиболее часто сообщаемым гематологическим побочным эффектам сунитиниба относят лейкопению, нейтропению и тромбоцитопению [12, 13].

В целях улучшения профиля безопасности сунитиниба провели несколько исследований с альтернативными режимами дозирования. Так, в рандомизированном исследовании II фазы сунитиниб в дозировке 37,5 мг ежедневно без перерывов не продемонстрировал преимуществ перед классическим режимом приема препарата [14].

Другим способом уменьшить токсичность лечения сунитинибом является изменение курса приема препарата с режима 4/2 (4 нед приема/2 нед перерыв) на режим 2/1 (2 нед приема/1 нед перерыв). Так, в работе В. Negi и соавт. режим 2/1 продемонстрировал лучшую переносимость, чем режим 4/2 [15]. Аналогичное исследование провели Т. Kondo и соавт., которые с января 2010 г. по декабрь 2012 г. включили в ис-

следование 48 больных мПКР, из которых 26 получали сунитиниб в режиме 2/1 и 22 – в режиме 4/2. Частота объективного ответа у больных, получавших сунитиниб в режиме 4/2, оказалась выше, чем при использовании режима 2/1 (50 % против 32 %), а медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) заболевания оказалась продолжительнее у пациентов, получавших сунитиниб в режиме 2/1, по сравнению с режимом 4/2 (18,4 мес против 9,1 мес). Однако эти различия не достигли статистической значимости ( $p = 0,14$ ;  $p = 0,13$ ). Авторы отметили, что режим 2/1 имеет меньшую частоту отмены приема препарата (27 % против 53 %,  $p = 0,04$ ) и сходные онкологические результаты по сравнению со стандартным режимом 4/2 [16].

Y.G. Najjar и соавт. проанализировали результаты лечения 30 больных мПКР, которые получали сунитиниб в качестве таргетной терапии 1-й линии и у которых режим дозирования эмпирически изменили на 2/1. Нежелательные явления (НЯ) III и IV степени тяжести зарегистрировали у 97 % больных, получавших терапию сунитинибом в режиме 4/2. При использовании режима 2/1 НЯ IV степени тяжести не выявили ни у одного пациента, а НЯ III степени тяжести диагностировали у 27 % ( $p = 0,0001$ ). Наиболее часто регистрировали усталость и ладонно-подошвенный синдром, которые встречались реже при режиме 2/1 в сравнении с 4/2 ( $p = 0,0003$ ;  $p = 0,0004$ ). Медиана продолжительности лечения в режиме 4/2 составила 12,6 мес, в режиме 2/1 – 11,9 мес. Авторы заключили, что применение сунитиниба в режиме 2/1 значительно увеличивает продолжительность лечения больных с НЯ III степени тяжести, принимавших ранее препарат в режиме 4/2 [17].

В.J. Atkinson и соавт. опубликовали результаты лечения 187 больных мПКР, включенных в исследование в период с января 2006 г. по март 2011 г. При развитии НЯ III и IV степени тяжести пациентов переводили на прием сунитиниба в режиме 2/1. Контрольная группа принимала сунитиниб в стандартном режиме 4/2; 87 % пациентов изначально принимали сунитиниб в стандартном режиме. Во время лечения 53 % больных продолжили получать препарат в стандартном режиме, 47 % были переведены на альтернативный режим дозирования 2/1. Клинические характеристики пациентов были сопоставимыми. К НЯ, потребовавшим смены режима дозирования, относились: гипертония (64 %), ладонно-подошвенный синдром (38 %), диарея (32 %). Медиана времени до смены режима дозирования составила 5,6 мес, медиана ОВ – 17,7 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 10,8–22,2) при стандартном режиме дозирования 4/2, при альтернативном режиме 2/1 – 33 мес (95 % ДИ 29,3 – медиана не достигнута,  $p < 0,0001$ ). К неблагоприятным факторам, влияющим на ОВ, относились: статус по шкале ECOG, повышение уровня лактат-

дегидрогеназы, снижение уровня альбумина, неблагоприятный прогноз по критериям Heng, классический режим дозирования ( $p < 0,05$ ). В. J. Atkinson и соавт. пришли к выводу, что сунитиниб в альтернативном режиме дозирования может снизить частоту развития НЯ и увеличить эффективность лечения пациентов с мПКР [18].

Результаты наиболее крупного мультицентрового исследования опубликовали в 2015 г. S. Vracarda и соавт. В исследование включили 249 больных мПКР, получающих в качестве препарата 1-й линии терапии сунитиниб, из которых 208 пациентов получили сунитиниб в режиме 4/2 и впоследствии в связи с развитием НЯ были переведены на режим 2/1; сразу терапию в режиме 2/1 получил 41 больной. В качестве контрольной группы отобрали 211 пациентов, получивших терапию сунитинибом в стандартном режиме 4/2. Основной целью исследования была оценка профиля безопасности, также дополнительно проводили анализ ВБП, ОВ и продолжительности терапии. В группе больных, принимавших сунитиниб в режиме 4/2 с последующим переходом на 2/1, НЯ III степени тяжести регистрировали значительно реже (снижение с 45,7 до 8,2 %,  $p < 0,001$ ). Медиана продолжительности терапии составила 28,2 мес в группе 4/2 → 2/1 (суммарное время), 7,8 мес в группе 2/1 (95 % ДИ 7,7–23,0) и 9,7 мес (95 % ДИ 8,9–11,7) в группе контроля. Медиана ВБП была более продолжительной в группе 4/2 → 2/1 и составила 30,2 мес (95 % ДИ 23,2–47,1), в группе 2/1 – 10,4 мес и в группе контроля – 9,7 мес. Медиана ОВ в группе 4/2 → 2/1 не достигнута, в группе 2/1 – 23,2 мес (95 % ДИ 10,6 – медиана не достигнута) и 27,8 мес (95 % ДИ 23,1–35,8) в группе контроля. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что больные мПКР, перешедшие на прием сунитиниба в режиме 2/1, имели меньшее число НЯ в сравнении с больными, принимавшими сунитиниб в режиме 4/2, и, соответственно, лучшую переносимость. Применение режима 2/1 может быть использовано в реальной клинической практике вместо снижения дозы препарата для более персонализированного лечения больных мПКР, у которых развиваются неконтролируемые НЯ на фоне стандартного режима 4/2. Использование режима 2/1 позволяет отсрочить начало 2-й линии терапии у больных с плохой переносимостью и отсутствием прогрессирования заболевания. Кроме того, улучшение переносимости терапии трансформируется в увеличение ВБП и позволяет поддерживать повышенную дозу сунитиниба. Несомненно, для подтверждения данных результатов необходимо проведение проспективных исследований [19].

В литературе активно обсуждается влияние концентрации таргетных препаратов на эффективность и безопасность терапии. В 2009 г. В. Е. Nouk и соавт. опубликовали результаты фармакокинетического

и фармакодинамического метаанализа, в котором оценивали корреляцию между концентрацией препарата сунитиниб и онкологическими результатами лечения у больных с солидными опухолями, включая желудочно-кишечные стромальные опухоли и мПКР. В исследование включили 639 пациентов с солидными опухолями, из них фармакокинетические данные имелись у 443 больных. Доза сунитиниба варьировала от 25 до 150 мг каждый день. В данную работу включили 169 больных мПКР, участвовавших в 2 исследованиях, из которых фармакокинетические данные были доступны у 149 больных, принимавших сунитиниб в дозе 50 мг в режиме 4/2. Авторы отметили, что у больных с большей концентрацией препарата сунитиниб в плазме крови регистрировали достоверно более продолжительное время до прогрессирования, ОВ и увеличение частоты, но не степени тяжести утомляемости по сравнению с пациентами с меньшей концентрацией сунитиниба и его метаболита в плазме крови. Таким образом, данная работа подтвердила целесообразность приема препарата сунитиниб в полной стандартной дозе 50 мг для улучшения клинических результатов лечения [20].

При оценке прогностических маркеров ответа на терапию в ряде работ продемонстрировано влияние объективного ответа на выживаемость больных. Так, в ретроспективном исследовании, в котором участвовали 75 пациентов с мПКР, выявили, что уменьшение в размере первичной опухоли более чем на 10 % через 2 мес лечения снижает риск смерти на 74 % ( $p = 0,031$ ) [21].

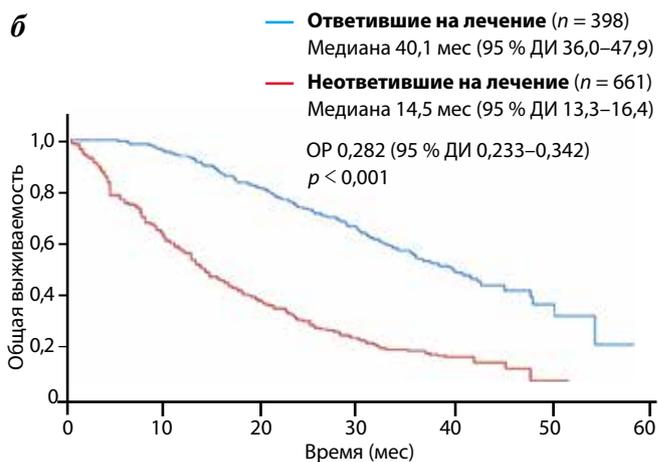
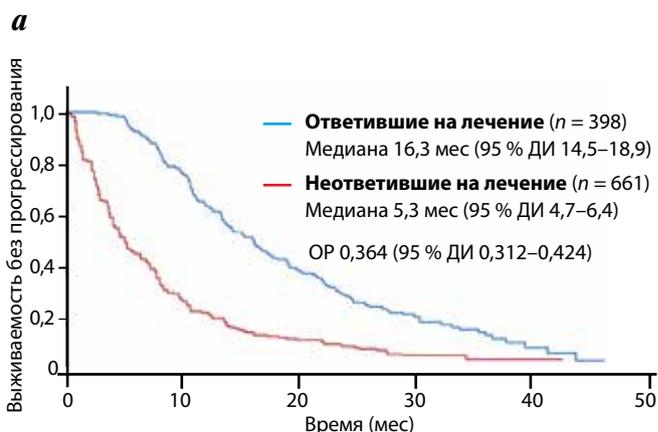
Одно из наиболее крупных исследований, посвященных изучению корреляции ответа на терапию с результатами лечения, провели А. М. Molina и соавт., которые по данным 6 клинических исследований включили в анализ 1059 больных мПКР, получавших сунитиниб в 1-й линии таргетной терапии. Ретроспективно оценили онкологические результаты больных, рано (< 12 нед) ответивших, по сравнению с пациентами, поздно (> 12 нед) ответившими на терапию сунитинибом, а также провели сравнительный анализ результатов лечения больных, ответивших и не ответивших на терапию сунитинибом. Объективный ответ зарегистрировали у 398 (38 %) больных, причем полный ответ диагностирован у 12 из них. Ответ на терапию на 6, 12, 18 и 24-й неделях зарегистрировали у 26, 61, 79 и 86 % пациентов соответственно. Время до развития объективного ответа опухоли составило 10,6 нед и оказалось сопоставимым у ранее нелеченных больных мПКР и пациентов, резистентных к цитокиновой терапии. Медиана продолжительности ответа у больных с зарегистрированным ранним объективным ответом составила 52 нед, с поздним ответом – 55 нед. Несмотря на то, что медиана выживаемости до прогрессирования больных с зарегистрированным ранним ответом на терапию сунитинибом составила

13,8 мес, а у пациентов с поздним ответом 20,2 мес ( $p = 0,001$ ), медиана ОВ в группах достоверно не отличалась (37,8 мес против 40,8 мес,  $p = 0,144$ ). Клинические характеристики в обеих группах были сопоставимы, за исключением достоверно большей частоты выявления легочных метастазов в группе больных с ранним ответом ( $p < 0,01$ ). Медиана выживаемости до прогрессирования у больных, ответивших на лечение, была достоверно более продолжительной и составила 16,3 мес, а у неответивших — 5,3 мес (см. рисунок). Медиана ОВ оказалась продолжительнее у ответивших на лечение и составила 40 мес по сравнению с неответившими, где она составила 14,5 мес ( $p < 0,001$ ). Авторы отметили, что результаты данного исследования продемонстрировали возможность объективного и продолжительного ответа независимо от сроков его развития на фоне терапии сунитинибом, что создает условия для последующего длительного эффективного лечения [22].

Широко дискутируется вопрос выбора препарата 1-й и последующих линий, так как не все больные успевают получить таргетную терапию 2-й, 3-й и последующих линий, в связи с чем необходимо с осторожностью выбирать препарат 1-й линии. В 2015 г. J.J. Кнох и соавт. сообщили заключительные результаты одного из исследований, посвященных выбору оптимальной последовательности таргетной терапии у больных мПКР. В многоцентровом рандомизированном исследовании II фазы RECORD-3 оценили результаты последовательной таргетной терапии 1-й линии сунитиниба с последующим назначением во 2-й линии терапии эверолимусом (SUN → EVE) по сравнению с последовательной терапией в 1-й линии эверолимусом и затем во 2-й линии сунитинибом (EVE → SUN). В период с октября 2009 г. по июнь 2011 г. в исследование включили 471 больного мПКР, ранее не получавших системной терапии, их рандомизировали 1:1 в группу терапии эверолимусом 10 мг/сут или сунитинибом 50 мг/сут в режиме 4/2. При зарегистрированном согласно критериям RESIST прогрессировании заболевания больных переводили на прием сунитиниба или эверолимуса соответственно. В группу EVE → SUN включили 238 больных, а в группу SUN → EVE 233 пациента. У большинства больных в обеих группах (~ 85 %) верифицировали светлоклеточный вариант ПКР. Пациентов, прекративших терапию 1-й линии по причине прогрессирования заболевания, далее перевели с эверолимуса на сунитиниб (128 больных — 55 %) и с сунитиниба на эверолимус (116 больных — 51 %). Основной причиной отсутствия кроссовера и отказа от проведения 2-й линии терапии послужил неблагоприятный статус больных, связанный с прогрессированием (~ 40 %). Медиана времени наблюдения составила около 3,7 года. Медиана ВВП составила 21,1 мес в группе EVE → SUN и 25,8 мес

в группе SUN → EVE (отношение рисков (ОР) 1,2; 95 % ДИ 0,91–1,59). Медиана ОВ составила 22,4 мес в группе EVE → SUN и 32,0 мес в группе SUN → EVE (ОР 1,09; 95 % ДИ 0,87–1,37). Неблагоприятные явления III и IV степени тяжести, связанные с приемом препаратов, составили 62 % в группе EVE → SUN и 71 % в группе SUN → EVE. Авторы сделали вывод, что результаты данного исследования согласуются с ранее проведенными, что еще раз подтвердило необходимость соблюдения стандартного подхода при последовательной таргетной терапии с первоначальным приемом сунитиниба и последующим назначением эверолимуса при прогрессировании [23].

Появление группы таргетных препаратов значимо улучшило прогноз течения заболевания больных мПКР, но тем не менее медиана времени до прогрессирования на 1-й линии терапии в среднем не превышает 11–12 мес, в связи с тем, что развивается резистентность к используемому препарату. Ряд авторов для преодоления резистентности предлагают использовать альтернирующий режим применения таргетной терапии с поочередным назначением ингибиторов тирозинкиназ и ингибиторов mTOR. В частности, в 2015 г.



Выживаемость без прогрессирования (а) и общая выживаемость (б) в группах больных, ответивших и не ответивших на терапию сунитинибом [22]

I.D. Davis и соавт. опубликовали результаты мульти-центрового исследования II фазы EVERSUN, в котором изучали эффективность и безопасность применения сунитиниба в чередовании с эверолимусом. Сунитиниб применяли в течение 12 нед в стандартной дозе 50 мг ежедневно в режиме 4/2. Афинитор использовали также в стандартной дозе 10 мг ежедневно в режиме 5/1 (5 нед приема/1 нед перерыв) до прогрессирования заболевания или развития НЯ III и IV степени тяжести. В исследование в период с сентября 2010 г. по август 2012 г. включили 55 больных групп благоприятного (16 %) и промежуточного прогноза (84 %). Лечение продолжали 80 % пациентов в течение более 14 нед; 64 % получили терапию < 22 нед; 78 % – ≥ 22 нед. Шестимесячная выживаемость до прогрессирования составила 53 % (95 % ДИ 40–66). Объективный ответ зарегистрировали у 13 % больных (95 % ДИ 4–22). Медиана периода наблюдения составила 20 мес. За время исследования у 47 (86 %) из 55 пациентов возникло прогрессирование опухолевого процесса и 30 (55 %) из 55 умерли. Медиана ВВП составила 8 мес (95 % ДИ 5–10), а медиана ОВ – 17 мес (95 % ДИ 12 – медиана не достигнута). Авторы резюмировали, что режимы применения препаратов в исследовании EVERSUN возможны и безопасны, но их эффективность не соответствовала ожидаемой, что еще раз подтвердило целесообразность применения стандартных подходов в таргетной терапии 1-й линии так долго, как возможно при условии сохраняющейся эффективности и удовлетворительной переносимости лечения [24].

Акситиниб – один из первых таргетных препаратов, продемонстрировавший во 2-й линии терапии эффективность в прямом сравнении с сорафенибом в рамках рандомизированного исследования III фазы AXIS у больных мПКР, с прогрессированием на фоне системной терапии 1-й линии. Акситиниб достоверно увеличивал медиану ВВП в общей популяции больных (6,7 мес), а также у пациентов, ранее получавших цитокиновую терапию (12,1 мес) и терапию сунитинибом (4,8 мес) по сравнению с сорафенибом ( $p < 0,0001$ ). По частоте объективного ответа акситиниб более чем в 2 раза превзошел сорафениб (19 % против 9 %,  $p = 0,0001$ ) [25].

К наиболее часто встречающимся в исследовании AXIS побочным эффектам III степени тяжести и выше относили артериальную гипертензию, диарею и утомляемость у больных, получавших акситиниб, и ладонно-подошвенный синдром, артериальную гипертензию и диарею в группе сорафениба. В связи с высокой частотой регистрации артериальной гипертензии, ассоциированной с применением препарата акситиниб, авторы провели детальный анализ и выявили, что медиана ОВ больных, у которых диастолическое артериальное давление (АД) поднималось до 90 мм рт. ст. и выше в течение первых 8 или 12 нед лечения акситинибом, была более продолжительной, чем у больных с диастолическим АД ниже 90 мм рт. ст. Ту же закономерность выявили и у пациентов с систолическим АД 140 мм рт. ст. и выше, чем с систолическим АД ниже 140 мм рт. ст. (табл. 1). При проведении многофакторного анализа выявлено достоверное влияние на ОВ таких факторов, как диастолическое АД 90 мм рт. ст.

**Таблица 1.** Влияние систолического и диастолического артериального давления на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования в исследуемых группах (AXIS) [26]

Показатели	Акситиниб						Сорафениб					
	8 нед			12 нед			8 нед			12 нед		
	<i>n</i>	Медиана выживаемости, мес	Отношение рисков; <i>p</i>	<i>n</i>	Медиана выживаемости, мес	Отношение рисков; <i>p</i>	<i>n</i>	Медиана выживаемости, мес	Отношение рисков; <i>p</i>	<i>n</i>	Медиана выживаемости, мес	Отношение рисков; <i>p</i>
<b>Общая выживаемость</b>												
Диастолическое АД > 90 мм рт. ст.	189	21,3	0,775;	203	20,7	0,716;	182	21,1	0,724;	187	20,2	0,657;
< 90 мм рт. ст.	161	13,9	$p = 0,034$	132	12,9	$p = 0,011$	154	15,8	$p = 0,012$	141	14,8	$p = 0,002$
Систолическое АД > 140 мм рт. ст.	217	20,7	0,781;	231	20,7	0,753;	225	20,8	0,726;	230	19,9	0,715;
< 140 мм рт. ст.	133	15,7	$p = 0,041$	104	17,0	$p = 0,032$	111	14,8	$p = 0,015$	98	14,8	$p = 0,015$
<b>Выживаемость без прогрессирования</b>												
Диастолическое АД > 90 мм рт. ст.	159	8,1	1,009;	160	8,9	1,028;	138	4,8	0,922;	124	5,2	0,952;
< 90 мм рт. ст.	121	8,3	$p = 0,523$	80	9,0	$p = 0,564$	105	4,7	$p = 0,284$	74	5,4	$p = 0,377$
Систолическое АД > 140 мм рт. ст.	179	8,1	0,1148;	168	8,9	1,064;	167	4,8	0,897;	145	5,3	0,960;
< 140 мм рт. ст.	101	8,3	$p = 0,830$	72	7,9	$p = 0,645$	76	4,8	$p = 0,232$	53	5,4	$p = 0,402$

**Примечание.** АД – артериальное давление.

и выше или систолическое АД 140 мм рт. ст. и выше. ОР для диастолического АД 90 мм рт. ст. и выше по сравнению с диастолическим АД ниже 90 мм рт. ст. составило 0,627 (95 % ДИ 0,507–0,776;  $p < 0,0001$ ). ОР для систолического АД 140 мм рт. ст. и выше по сравнению с систолическим АД ниже 140 мм рт. ст. составило 0,490 (95 % ДИ 0,391–0,613;  $p < 0,0001$ ). При оценке влияния данных факторов на ВБП в обеих группах лечения в 8- и 12-недельные промежутки времени достоверных различий не выявлено [26].

V.I. Rini и соавт. опубликовали анализ результатов лечения больных с диагностированной артериальной гипертензией, принимавших акситиниб и сорафениб в исследовании AXIS. После исключения пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией выделили 145 (40,4 %) больных, принимавших акситиниб, и 103 (29,0 %) пациента, получавших сорафениб. Авторы отметили, что артериальную гипертензию III степени тяжести выявили у 55 (15,3 %) и 38 (10,7 %) пациентов соответственно; IV степень тяжести артериальной гипертензии зарегистрировали у 1 (0,3 %) больного в каждой группе. В перерыве в приеме препарата акситиниб из-за артериальной гипертензии нуждались 46 (12,8 %) больных, в снижении дозы – 16 (4,5 %) и в прекращении приема – 1 (0,3 %) пациент. Около 50 % больных из группы акситиниба, несмотря на артериальную гипертензию III или IV степени тяжести, продолжали лечение  $\geq 9$  мес. Неблагоприятные явления, связанные с артериальной гипертензией, диагностировали лишь у  $< 1$  % больных, получавших терапию акситинибом. Артериальную гипертензию чаще регистрируют на фоне приема акситиниба, чем сорафениба. Ассоциированная с приемом акситиниба артериальная гипертензия редко приводит к прекращению лечения или сердечно-сосудистым осложнениям. По мнению авторов, мониторинг АД и корректирующая его терапия позволяют контролировать артериальную гипертензию и проводить длительное эффективное противоопухолевое лечение [27].

Коллектив авторов во главе с V. Escudier в 2014 г. опубликовал результаты анализа результатов лечения больных, принимавших акситиниб в исследовании AXIS и ранее получивших в качестве терапии 1-й линии препараты сунитиниб или цитокины. Исследователи оценили ВБП и ОВ в группах пациентов, которые выделили в зависимости от наличия или отсутствия объективного ответа на предшествующую терапию, от продолжительности предшествующей терапии ( $<$  или  $\geq$  медианы), и в зависимости от объема опухолевого поражения ( $<$  или  $\geq$  медианы первоначальной суммы наибольших диаметров измеряемых очагов). Авторы продемонстрировали, что ответ на предшествующее лечение не влияет на результаты терапии 2-й линии препаратами акситиниб или сорафениб. ВБП оказалась более продолжительной у больных, при-

мавших акситиниб и ранее получивших цитокины, а также у больных из группы сорафениба с небольшим объемом опухолевого поражения и ранее получавших терапию сунитинибом. ОВ при таргетной терапии 2-й линии оказалась более продолжительной у больных, получавших более длительное время предшествующую терапию, хотя данные были недостоверными в группе последовательной терапии сунитинибом и затем акситинибом (табл. 2). ОВ также была продолжительнее у пациентов с меньшим объемом опухолевого поражения, но недостоверна при применении последовательности цитокины  $\rightarrow$  акситиниб. Медиана ОВ в группе акситиниба с началом лечения сунитинибом составила 33,7 (95 % ДИ 28,6–36,9) и 33,6 (95 % ДИ 30,1–37,4) мес в группе сорафениба ( $p = 0,560$ ). Медиана ОВ в группе акситиниба с начала лечения цитокинами составила 62,2 мес (95 % ДИ 43,6–86,1) против 55,8 мес (95 % ДИ 35,0–212,1) в группе сорафениба ( $p = 0,139$ ). Медиана продолжительности предшествующего лечения была 9,7 мес в группе больных, принимавших сунитиниб, и 6,5 мес в группе пациентов, принимавших цитокины. ВБП оказалась значительно продолжительнее в группе больных, получивших 2-ю линию терапии акситинибом и ранее более длительное время получивших предшествующую терапию цитокинами по сравнению с теми больными, которые получили более продолжительную предшествующую терапию сунитинибом (см. табл. 2). Длительность предшествующей терапии 1-й линии в группе больных, получивших во 2-й линии сорафениб, не влияла на ВБП этих больных. В противоположность этому ОВ больных, получивших 2-ю линию терапии акситинибом или сорафенибом, была значительно выше у пациентов, ранее получавших более продолжительную терапию, за исключением больных, получивших последовательно сунитиниб  $\rightarrow$  акситиниб. Авторы отметили, что большая продолжительность терапии 1-й линии в исследовании AXIS позволяет достичь лучших результатов на 2-й линии терапии, а отсутствие ответа на терапию 1-й линии не исключает положительный клинический ответ на таргетную терапию 2-й линии [28].

V.I. Rini и соавт. опубликовали результаты фармакокинетического и фармакодинамического исследования, в которое включили 383 здоровых добровольца, 181 пациента с мПКР и 26 больных с солидными опухолями других локализаций из 17 различных исследований, в рамках которых они получали акситиниб. В работе оценивали особенности приема акситиниба с помощью моделирования смешанных нелинейных эффектов. Акситиниб, как и другие представители класса ингибиторов VEGF, имеет следующий профиль токсичности: утомляемость, диарея и артериальная гипертензия. Именно наличие артериальной гипертензии, развившейся на фоне приема акситиниба, в исследовании явилось благоприятным прогностиче-

**Таблица 2.** Эффективность таргетной терапии акситинибом и сорафенибом в зависимости от эффективности предшествующей терапии (AXIS) [27]

Показатель	Предшествующая терапия сунитинибом		Предшествующая терапия цитокинами	
	< 9,7 мес	≥ 9,7 мес	< 6,5 мес	≥ 6,5 мес
<b>Акситиниб</b>				
Число пациентов, <i>n</i>	96	96	66	60
Медиана ВВП, мес (95 % ДИ)	6,4 (4,6–8,3)	6,6 (5,2–8,3)	8,6 (6,5–13,8)	15,7 (12,2–22,1)
ОР (95 % ДИ)	0,998 (0,726–1,371)		1,966 (1,265–3,058)	
<i>p</i>	0,996		0,002	
Медиана ОВ, мес (95 % ДИ)	11,7 (9,3–15,2)	18,1 (14,8–23,0)	26,3 (18,8–31,6)	НД (28,0–НД)
ОР (95 % ДИ)	1,242 (0,879–1,754)		1,983 (1,115–3,525)	
<i>p</i>	0,220		0,017	
<b>Сорафениб</b>				
Число пациентов, <i>n</i>	95	99	59	66
Медиана ВВП, мес (95 % ДИ)	3,5 (1,9–4,7)	4,5 (3,0–6,5)	6,7 (5,6–9,5)	8,4 (7,2–10,2)
ОР (95 % ДИ)	1,146 (0,824–1,593)		1,118 (0,747–1,675)	
<i>p</i>	0,431		0,580	
Медиана ОВ, мес (95 % ДИ)	14,9 (10,5–18,0)	19,0 (15,0–23,9)	23,1 (17,3–31,9)	34,5 (27,8–34,5)
ОР (95 % ДИ)	1,517 (1,073–2,416)		1,930 (1,133–3,289)	
<i>p</i>	0,018		0,014	

*Примечание.* ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; НД – медиана не достигнута.

ским фактором. При проведении многофакторного регрессионного анализа по Коксу продемонстрировано, что повышение АД является независимым фактором прогноза и связано с более высокими показателями ВВП и ОВ, а также с более высокой вероятностью частичного ответа у больных мПКР. В заключение авторы отметили, что результаты их исследования подтверждают целесообразность титрации дозы акситиниба для повышения диастолического АД и использования его в качестве потенциального маркера эффективности [24].

В 2015 г. те же авторы опубликовали данные рандомизированного двойного слепого исследования II фазы по изучению эффективности титрования акситиниба у больных мПКР. В работе оценивали фармакокинетические показатели, уровень АД и эффективность акситиниба. Все пациенты на 1-м этапе в течение 1-го курса получали препарат акситиниб 5 мг 2 раза в день, затем при отсутствии данных о повышении АД и НЯ больных рандомизировали в соотношении 1:1, и в одной из групп прогрессивно увеличивали дозу акситиниба/плацебо сначала до 7 мг 2 раза в день (5 мг акситиниба + 2 мг акситиниба/плацебо), а затем опять же при отсутствии индуцированной артериальной гипертензии до 10 мг 2 раза в день (5 мг акситиниба + 5 мг акситиниба/плацебо). Паци-

енты с отсутствием необходимых условий протокола, не подходящие для рандомизации, продолжали исследование без увеличения дозы акситиниба. Проводили последовательные фармакокинетические исследования и суточное мониторирование АД. При анализе данных выявили, что площадь под кривой для плазменной концентрации оказалась выше у пациентов в группе акситиниба с полным или частичным ответом по сравнению с пациентами с зарегистрированной стабилизацией опухолевого процесса или прогрессированием заболевания и была сопоставима у пациентов, получавших плацебо, и у пациентов, которых не рандомизировали. Значимой корреляции между показателями AUC в общей популяции и результатами эффективности акситиниба не выявили. У больных с увеличением диастолического АД ≥ 10 и ≥ 15 мм рт. ст. ВВП оказалась достоверно выше. Исследователи резюмировали, что индивидуализация режима дозирования акситиниба в настоящее время на основании использования фармакокинетических данных и показателей АД не должна использоваться в качестве единственного прогностического фактора [29].

Таким образом, для достижения максимальной эффективности последовательной таргетной терапии необходимо знать принципы оптимизации лечения больных мПКР, включающие правильный выбор пре-

паратов 1-й линии, оптимальное дозирование и контроль НЯ, а также максимальную продолжительность терапии. Быстрая необоснованная смена препаратов, так же как и применение альтернирующих режимов, не продемонстрировала в исследованиях своей эффективности. В случае выраженной непереносимости терапии сунитинибом возможно использование режима

2/1 с применением препарата в полной дозе 50 мг/сут. В ряде работ продемонстрировано влияние объективного ответа и артериальной гипертензии, развившейся при применении таргетной терапии, на выживаемость больных. В зависимости от индивидуальной чувствительности у ряда больных возможна оптимизация дозы акситиниба с учетом мониторинга АД.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- International Agency for Research on Cancer. The GLOBOCAN project: cancer incidence and mortality worldwide in 2012. Available at: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx).
- Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and fatality). Ed. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2016. (In Russ.)].
- Patard J.-J. Tyrosine kinase inhibitors in clinical practice: patient selection. *Eur Urol Suppl* 2008;7:601–9.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115–24.
- Escudier B., Eisen T., Stadler W. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–34.
- Hudes G., Carduc C.I. M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271–81.
- Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9.
- Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103–11.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer. 2016. Available at: <http://www.nccn.org/>.
- Ljungberg B., Bensalah K., Bex A. et al. Volpe Guidelines on renal cell cancer. European Association of Urology 2016. Available at: <http://www.uroweb.org/>.
- Ravaud A. How to optimise treatment compliance in metastatic renal cell carcinoma with targeted agents. *Ann Oncol* 2009;20(Suppl 19): i7–12. DOI: 10.1093/annonc/mdp073.
- Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295: 2516–24.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alpha in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584–90. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.1293.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Olsen M.R. et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012;30:1371–7. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.4133.
- Neri B., Vannini A., Brugia M. et al. Biweekly sunitinib regimen reduces toxicity and retains efficacy in metastatic renal cell carcinoma: A single-center experience with 31 patients. *Int J Urol* 2013;20(5):478–83. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2012.03204.x.
- Kondo T., Takagi T., Kobayashi H. et al. Superior tolerability of altered dosing schedule of sunitinib with 2-weeks-on and 1-week-off in patients with metastatic renal cell carcinoma – comparison to standard dosing schedule of 4-weeks-on and 2-weeks-off. *Jpn J Clin Oncol* 2014;44:270–7. DOI: 10.1093/jjco/hyt232.
- Najjar Y.G., Mittal K., Elson P. et al. A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2014;50:1084–99. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.01.025.
- Atkinson B.J., Kalra S., Wang X. et al. Clinical Outcomes for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Alternative Sunitinib Schedules. *J Urol* 2014;191(3):611–8. DOI: 10.1016/j.juro.2013.08.090.
- Bracarda S., Iacovelli R. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. *Ann Oncol* 2015;26:2107–13. DOI: 10.1093/annonc/mdv315.
- Houk B.E., Bello C.L., Poland B. et al. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66:357–71. DOI: 10.1007/s00280-009-1170-y.
- Abel E.J., Culp S.H., Tannir N.M. et al. Early primary tumor size reduction is an independent predictor of improved overall survival in metastatic renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. *Eur Urol* 2011;60:1273–9. DOI: 10.1016/j.euro.2011.07.008.
- Molina A.M., Lin X., Korytowsky B. et al. Sunitinib objective response in metastatic renal cell carcinoma: Analysis of 1059 patients treated on clinical trials. *Eur J Cancer* 2014;50:351–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.08.021.
- Knox J.J., Barrios C.H., Kim T.M. et al. Final overall survival analysis for the RECORD-3 study of first-line everolimus followed by sunitinib versus first-line sunitinib followed by everolimus in metastatic RCC (mRCC). *J Clin Oncol* 2015;33(suppl; abstr 4554). DOI: 10.1200/JCO.2013.54.6911.
- Davis I.D., Long A., Yip S. et al. EVERSUN: a phase 2 trial of alternating sunitinib and everolimus as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2015;26(6):1118–23. DOI: 10.1093/annonc/mdv078.
- Motzer R.J., Escudier B., Tomczak P. et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:552–62. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70093-7.
- Rini B.I., Quinn D.I., Baum M. et al. Hypertension among patients with renal cell carcinoma receiving axitinib or sorafenib: analysis from the randomized phase III AXIS trial. *Target Oncol* 2015;10(1):45–53. DOI: 10.1007/s11523-014-0307-z.
- Escudier B., Michaelson M.D., Motzer R.J. et al. Axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma: subanalyses by prior therapy from a randomized phase III trial. *Br J Cancer* 2014;110(12):2821–8. DOI: 10.1038/bjc.2014.244.
- Rini B.I., Garrett M., Poland B. et al. Axitinib in metastatic renal cell carcinoma: results of a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *J Clin Pharmacol* 2013;53(5):491–504. DOI: 10.1002/jcph.73.
- Rini B.I., Melichar B., Fishman M.N. et al. Axitinib dose titration: analyses of exposure, blood pressure and clinical response from a randomized phase II study in metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2015;26(7): 1372–7. DOI: 10.1093/annonc/mdv103.