

Возможности индивидуального подхода в выборе 2-й линии таргетной терапии при метастатическом почечно-клеточном раке

Б.Я. Алексеев, И.М. Шевчук, А.Д. Каприн

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;
Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Ирина Мусаевна Шевчук imshevchuk@mail.ru

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает одно из ведущих мест по заболеваемости в мире среди злокачественных новообразований мочеполовой системы. У 25–30 % больных при первичном обращении диагностируют метастатический ПКР (мПКР), а в 20–30 % случаев диссеминация возникает после радикального хирургического лечения. Благодаря внедрению в онкологическую практику большого числа таргетных и иммуноонкологических агентов в последние годы удалось значительно увеличить выживаемость больных мПКР. Однако в настоящее время перед клиницистами стоит проблема выбора лекарственных агентов и определения последовательности их применения для достижения максимальной эффективности каждой линии лечения. В данной статье обсуждаются вопросы выбора препаратов 2-й линии лекарственной терапии мПКР, возможные преимущества использования акситиниба, его оптимальные режимы дозирования, эффективность лечения после приема сунитиниба в зависимости от группы прогноза заболевания.

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

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Шевчук И.М., Каприн А.Д. Возможности индивидуального подхода в выборе 2-й линии таргетной терапии при метастатическом почечно-клеточном раке. Онкоурология 2018;14(2):68–78.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-68-78

Individual approach in choosing second-line targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma

B. Ya. Alekseev, I. M. Shevchuk, A. D. Kaprin

National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 32nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Renal cell carcinoma (RCC) is one of the most common genitourinary malignancies worldwide. Approximately 25–30 % of newly diagnosed patients have metastatic RCC (mRCC), whereas in 20–30 % of cases, dissemination occurs after radical surgical treatment. The development of targeted and immuno-oncological agents in recent years significantly increased survival in patients with mRCC. However, clinicians faced a problem of choosing an optimal therapeutic regimen to achieve maximum effectiveness of the treatment. This article discusses the choice of second-line drugs for mRCC, advantages of axitinib and its optimal dosage, and efficacy of sunitinib depending on the disease prognosis.

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

For citation: Alekseev B. Ya., Shevchuk I. M., Kaprin A. D. Individual approach in choosing second-line targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):68–78.

В 2012 г. в мире 337860 больным был установлен диагноз почечно-клеточного рака (ПКР). От этой патологии умерли 143369 пациентов [1]. В России в 2016 г. зарегистрировано 23980 новых случаев заболевания ПКР. По темпам прироста онкологической заболеваемости рак почки в последние десятилетия сохраняет лидирующие позиции: с 2006 по 2016 г. этот показатель впервые достиг отметки 43,3 % со среднегодовым темпом прироста 3,51 %. Средний возраст больных составлял 62,3 года [2].

Лечение пациентов с метастатическим ПКР (мПКР) остается актуальной клинической проблемой.

При радикальном хирургическом лечении больных без признаков регионарного и отдаленного метастазирования удастся достичь 5-летней выживаемости в 93 % случаев [3]. При распространенных формах заболевания 5-летняя выживаемость снижается до 67 % для больных с региональными метастазами и 12 % для пациентов с отдаленными [2]. Использование в клинической практике таргетных и иммуноонкологических агентов привело к существенному повышению эффективности лечения мПКР. В настоящее время 5-летняя выживаемость больных, получающих несколько линий терапии, достигает 23 % [4].

Терапевтические возможности лечения мПКР постоянно увеличиваются благодаря разработке и внедрению новых лекарственных агентов. С появлением очередных результатов многочисленных рандомизированных исследований обновляются рекомендации по терапии пациентов с мПКР. Так, в 2018 г. согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU) в 1-й линии лекарственного лечения при благоприятном прогнозе заболевания по критериям IMDC (International mRCC Database Consortium) пациентам со светлоклеточным ПКР следует назначать сунитиниб и пазопаниб, при промежуточном прогнозе — комбинацию ипилимумаба и ниволумаба или как опцию сунитиниб и пазопаниб, при плохом прогнозе — комбинацию ипилимумаба и ниволумаба или как опцию сунитиниб [5]. В клинической практике в 1-й линии терапии мПКР назначают, как правило, ингибиторы тирозинкиназ (TKI) сунитиниб и пазопаниб. Эти препараты ингибируют эндотелиальный фактор роста сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) и продемонстрировали улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) в рандомизированных клинических исследованиях [6, 7].

В случае прогрессирования заболевания стратегия 2-й линии лекарственного лечения должна быть направлена на продолжение ингибирования VEGF или ингибирование мишени рапамицина млекопитающих (mTOR). В настоящее время рекомендованная терапия 2-й линии включает акситиниб, селективный рецептор VEGF (VEGFR) TKI, ингибитор mTOR эверолимус, а с 2015 г. стали доступны препараты: ниволумаб (ингибитор контрольных точек), кабозантиниб (TKI) и ленватиниб (TKI), используемый в комбинации с эверолимусом [6, 8].

Механизм действия акситиниба, кабозантиниба и ленватиниба направлен на VEGF 1–3. В условиях нормоксии α -субъединица фактора, индуцированного гипоксией (Hypoxia-Inducible Factor, HIF- α), связывается с белком — продуктом гена *VHL*, который стимулирует разрушение HIF- α . В случае возникновения соматической мутации происходят инактивация гена *VHL*, аккумуляция HIF- α и активизация транскрипции генов, индуцированных гипоксией, что приводит к гиперэкспрессии различных факторов роста, в первую очередь VEGF, тромбоцитарного — PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) и трансформирующих — TGF- α и TGF- β (Transforming Growth Factor), которые активируют расположенные вблизи опухолевой ткани клетки эндотелия для неоангиогенеза [9–11]. Мишенью кабозантиниба также являются рецепторы киназ MET и AXL, действие которых усиливается при потере функции гена *VHL* [12, 13]. MET и AXL играют определенную роль в канцерогенезе ПКР, поддерживая альтернативные проангиогенные и пропролиферативные пути, что может способство-

вать развитию резистентности к терапии VEGFR-TKI [14, 15]. Действие эверолимуса происходит через сигнальный путь mTOR, который осуществляется как в клетках опухоли, так и в клетках эндотелия сосудов. Этот путь активизирует неоангиогенез, усиливая трансляцию различных факторов (HIF, VEGF, PDGF- β , TGF- α и др.), что также приводит к росту и пролиферации клеток [16, 17]. Ленватиниб ингибирует еще и рецепторы фактора роста фибробластов 1–4 (Fibroblast Growth Factors 1–4, FGFR 1–4) [18, 19]. Результаты доклинических исследований указывают на то, что преимущество совместного применения ленватиниба и эверолимуса, вероятно, осуществляется через комбинированное ингибирование ангиогенеза посредством VEGFR и FGFR и ингибирование пролиферации через mTOR [20]. Действие ниволумаба направлено на рецептор запрограммированной гибели клеток 1 (Programmed Cell Death 1, PD-1) [21, 22]. Взаимодействие между PD-1 и его лигандами (PDL-1 и -2) на Т-лимфоцитах и антигенпрезентирующих клетках вызывает ингибирование специфического противоопухолевого иммунитета. Блокирование этого взаимодействия противоопухолевым средством может возобновить собственную противоопухолевую иммунную реакцию.

Информация об эффективности лекарственных агентов, используемых в настоящее время в качестве терапии 2-й линии у больных мПКР, была получена на основании результатов проведенных рандомизированных исследований, включая исследования III фазы RECORD-1 (эверолимус) [23], AXIS (акситиниб) [24], CheckMate 025 (ниволумаб) [25], METEOR (кабозантиниб) [26] и исследование II фазы E7080-G000-205 (study 205, комбинация ленватиниб—эверолимус) [27]. Результаты лечения, а также профиль токсичности препаратов представлены в табл. 1 и 2 соответственно.

В рутинной практике выбор лекарственного агента во 2-й линии терапии зависит от таких факторов, как сопутствующие заболевания, профиль токсичности, препарат, используемый в 1-й линии лечения, полученный ответ. Важно отметить, что использование в 1-й линии терапии ингибитора TKI не исключает применения агента этой же группы во 2-й линии [32]. Действительно, некоторые авторы показали, что прогрессирование заболевания на фоне длительной таргетной терапии связано в том числе с развитием лекарственной резистентности к препаратам, действующим через патогенетический путь, ассоциированный с HIF/VEGF. В механизме развития лекарственной резистентности играют роль непрерывная активация оси VEGF с помощью эффекторов восходящего или нисходящего потока [33], активация VEGF-независимых путей, таких как bFGF, c-met, IL8 или других ангиогенных цитокинов [34] и т. д. Однако в ходе доклинических испытаний было показано,

Таблица 1. Результаты рандомизированных клинических исследований 2-й линии лекарственного лечения у больных метастатическим почечно-клеточным раком

Table 1. Results of randomized clinical trials evaluating second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma

Результат лечения Treatment result	RECORD-1 [23, 28]		AXIS [24, 29]		CheckMate 025 [25]		METEOR [26, 30]		Study 205 [27, 31]		
	Эверолимус (n = 272) Everolimus (n = 272)	Плацебо (n = 138) Placebo (n = 138)	Акситиниб (n = 361) Axitinib (n = 361)	Сорафениб (n = 362) Sorafenib (n = 362)	Ниволумаб (n = 410) Nivolumab (n = 410)	Эверолимус (n = 411) Everolimus (n = 411)	Кабозантиниб (n = 330) Cabozantinib (n = 330)	Эверолимус (n = 328) Everolimus (n = 328)	Ленватиниб + эверолимус (n = 51) Lenvatinib + everolimus (n = 51)	Ленватиниб (n = 52) Lenvatinib (n = 52)	Эверолимус (n = 50) Everolimus (n = 50)
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	4,0	1,9	6,7	4,7	4,6	4,4	7,4	3,9	12,8	9,0	5,6
Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	14,8	14,4	20,1	19,2	25,0	19,6	21,4	16,5	25,5	19,1	15,4
Частота объективного ответа, % Objective response rate, %	1	0	19	9	25	5	17	3	35	39	0

что лекарственная резистентность к препаратам TKI временная, носит обратимый характер и может быть преодолена путем эскалации дозы используемого агента или применением более мощного ингибитора VEGF [35].

Акситиниб является ингибитором TKI 2-го поколения с мощным и селективным подавлением рецепторов VEGF (VEGFR-1, -2 и -3) в субнанолярных дозах препарата [36]. Его относительная эффективность в 50–450 раз выше, чем у ингибиторов VEGFR 1-го поколения [37]. Кроме того, ингибиторы VEGFR 1-го поколения блокируют и другие мишени, например рецепторы PDGFR и другие TKI (b-Raf, KIT и FLT-3), которые не подавляет акситиниб. Эта нежелательная активность влияет на профиль токсичности ингибиторов TKI 1-го поколения, и, вероятно, более селективные ингибиторы VEGFR, такие как акситиниб, могут иметь более высокую эффективность [37, 38]. Акситиниб разрешен к применению при мПКР в России, США, Европейском союзе, Австралии, Японии и других странах в случаях неэффективности 1-й линии предшествующей системной терапии.

Эффективность акситиниба была продемонстрирована в исследованиях в рамках II фазы. У пациентов с цитокин-рефрактерным мПКР частота объективного ответа в группе акситиниба составила 44 %, медиана ВВП — 15,7 мес, общая выживаемость (ОВ) —

29,9 мес. Пятилетняя выживаемость — 20,6 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 10,9–32,4). У больных мПКР с прогрессированием на фоне терапии сорафенибом частота объективного ответа в группе акситиниба — 23 %, медиана ВВП — 7,4 мес [39].

В исследовании III фазы AXIS было показано, что акситиниб в качестве 2-й линии терапии больных мПКР более эффективен, чем сорафениб: медиана ВВП — 6,7 мес против 4,7 мес (отношение рисков (ОР) 0,665; 95 % ДИ 0,544–0,812; $p < 0,0001$) при сопоставимой безопасности обоих препаратов и практически одинаковом качестве жизни пациентов [24, 40]. У больных, ранее получавших терапию цитокинами, медиана ВВП на фоне акситиниба составила 12,1 мес по сравнению с 6,5 мес у пациентов, принимавших сорафениб во 2-й линии (ОР 0,464; 95 % ДИ 0,318–0,676; $p < 0,0001$). По частоте объективного ответа акситиниб превзошел сорафениб более чем в 2 раза (19 % против 9 %; $p = 0,0001$) [24].

B.I. Rini и соавт. систематизировали ретроспективные результаты отдаленной выживаемости 52 пациентов с цитокин-рефрактерным мПКР, получавших акситиниб [41]. Этот анализ впервые содержал данные о пациентах, получавших таргетный препарат более 5 лет, и показал, что в определенной группе больных акситиниб демонстрирует клинический эффект и хорошую переносимость в течение длительного периода

Таблица 2. Нежелательные явления и лабораторные аномалии, зарегистрированные на фоне 2-й линии терапии

Table 2. Adverse events and laboratory abnormalities associated with second-line therapy

Результат лечения Treatment result	RECORD-1 [23]		AXIS [24]		CheckMate 025 [25]		METEOR [26]		Study 205 [27]		
	Эверолимус (n = 272) Everolimus (n = 272)	Плацебо (n = 138) Placebo (n = 138)	Акситиниб (n = 361) Axitinib (n = 361)	Сорафениб (n = 362) Sorafenib (n = 362)	Ниволумаб (n = 410) Nivolumab (n = 410)	Эверолимус (n = 411) Everolimus (n = 411)	Кабозантиниб (n = 330) Cabozantinib (n = 330)	Эверолимус (n = 328) Everolimus (n = 328)	Ленватиниб + эверолимус (n = 51) Lenvatinib + everolimus (n = 51)	Ленватиниб (n = 52) Lenvatinib (n = 52)	Эверолимус (n = 50) Everolimus (n = 50)
Редукция дозы, % Dose reduction, %	5	<1	31	52	ND	26	60	25	71	79	26
Отмена препарата вследствие НЯ, % Cessation of the drug due to AEs, %	10	4	4	8	8	13	9	10	24	2	12
Смерть вследствие НЯ, % Death due to AEs, %	1	0	19	9	25	5	17	3	35	8	0
НЯ III–IV степеней тяжести, %: Grade III–IV adverse events, %:											
всего total	ND	ND	ND	ND	19	37	68	58	71	79	50
стоматит stomatitis	3	0	1	<1	0	4	2	2	0	2	2
слабость fatigue	3	<1	11	5	2	3	9	7	14	8	2
астения asthenia	1	<1	5	3	ND	ND	4	2	ND	ND	ND
диарея diarrhea	11	0	11	7	1	1	11	2	20	12	2
тошнота nausea	0	0	3	1	<1	1	4	<1	6	8	0
рвота vomiting	0	0	3	1	ND	ND	2	<1	8	4	0
боль в животе abdominal pain	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4	1	4	4	0
артериальная гипертензия arterial hypertension	ND	ND	16	11	ND	ND	15	3	14	17	2
анорексия anorexia	<1	0	5	4	<1	1	2	<1	6	4	0
запор constipation	ND	ND	1	1	ND	ND	<1	<1	37	0	0
пневмонит pneumonitis	3	0	ND	ND	1	3	0	2	ND	ND	ND

Результат лечения Treatment result	RECORD-1 [23]		AXIS [24]		CheckMate 025 [25]		METEOR [26]		Study 205 [27]		
	Эверолимус (n = 272) Everolimus (n = 272)	Плацебо (n = 138) Placebo (n = 138)	Акситиниб (n = 361) Axitinib (n = 361)	Сорафениб (n = 362) Sorafenib (n = 362)	Ниволумаб (n = 410) Nivolumab (n = 410)	Эверолимус (n = 411) Everolimus (n = 411)	Кабозантиниб (n = 330) Cabozantinib (n = 330)	Эверолимус (n = 328) Everolimus (n = 328)	Ленватиниб + эверолимус (n = 51) Lenvatinib + everolimus (n = 51)	Ленватиниб (n = 52) Lenvatinib (n = 52)	Эверолимус (n = 50) Everolimus (n = 50)
Отклонения в лабораторных тестах III–IV степеней тяжести, %: Grade III–IV laboratory adverse events, %:											
анемия anemia	9	5	<1	4	2	8	5	16	8	2	12
гипергликемия hyperglycemia	12	1	ND	ND	1	4	<1	5	0	0	10
гипофосфатемия hypophosphatemia	4	0	2	16	ND	ND	4	2	ND	ND	ND
протеинурия proteinuria	ND	ND	ND	ND	ND	ND	5	<1	4	19	2
гипертриглицеридемия hypertriglyceridemia	<1	0	ND	ND	0	15	2	3	8	4	8

Примечание. НЯ — нежелательные явления; ND — нет данных.
Note. AEs — adverse events; ND — no data.

времени. Показатель 5-летней выживаемости составил 20,6 % (95 % ДИ 10,9–32,4 %) при медиане длительности наблюдения 5,9 года (рис. 1).

Среди пациентов, проживших ≥ 5 лет ($n = 10$), число тех, у кого сумма баллов по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) составляла 0, было больше, чем среди больных, проживших < 5 лет ($n = 40$) (80 % против 53 %). Однако средний возраст, распределение по полу и прогностические факторы по критериям MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) были практически одинаковыми.

Медиана продолжительности лечения для проживших ≥ 5 лет составляла 5,8 года (0,7–6,2 года) [41].

Наиболее частыми нежелательными явлениями, возникшими во время лечения, были утомляемость ($n = 38$; 73,1 %), диарея ($n = 34$; 65,4 %), повышение артериального давления (АД) ($n = 33$; 63,5 %) и тошнота ($n = 33$; 63,5 %) (табл. 3).

Нежелательные явления \geq III степени тяжести включали утомляемость ($n = 10$; 19,2 %), диарею

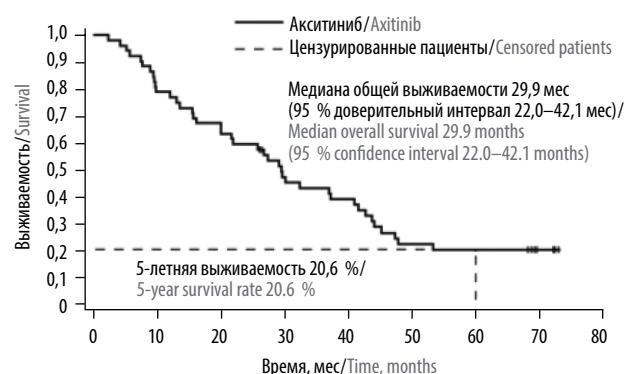


Рис. 1. Оценка общей выживаемости по методу Каплана—Майера у больных, получавших акситиниб во 2-й линии терапии (адаптировано из [41])
Fig. 1. Kaplan—Meier survival curve for overall survival in patients receiving axitinib as a second-line therapy (adapted from [41])

($n = 10$; 19,2 %), артериальную гипертензию ($n = 7$; 13,5 %), снижение массы тела ($n = 4$; 7,7 %), а также артралгию, обезвоживание, одышку, обострение

Таблица 3. Нежелательные явления, зарегистрированные на фоне терапии акситинибом ($n = 52$) (адаптировано из [41])**Table 3.** Axitinib-related adverse events ($n = 52$) (adapted from [41])

Нежелательные явления Adverse events	Все степени тяжести, n (%) All severity grades, n (%)	Степень тяжести \geq III, n (%) Severity grade \geq III, n (%)
Утомляемость Fatigue	38 (73,1)	10 (19,2)
Диарея Diarrhea	34 (65,4)	10 (19,2)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	33 (63,5)	7 (13,5)
Тошнота Nausea	33 (63,5)	0
Запор Constipation	25 (48,1)	1 (1,9)
Потеря аппетита Loss of appetite	23 (44,2)	2 (3,8)
Артралгия Arthralgia	23 (44,2)	3 (5,8)
Охриплость Hoarseness	21 (40,4)	0
Одышка Dyspnea	20 (38,5)	3 (5,8)
Потеря массы тела Weight loss	20 (38,5)	4 (7,7)
Сухость кожи Skin dryness	19 (36,5)	0
Боль в конечностях Pain in the extremities	19 (36,5)	3 (5,8)
Рвота Vomiting	18 (34,6)	0
Боль в пояснице Lower back pain	17 (32,7)	2 (3,8)
Кашель Coughing	17 (32,7)	1 (1,9)
Диспепсия Dyspepsia	17 (32,7)	1 (1,9)
Головная боль Headache	15 (28,8)	1 (1,9)
Боль в животе Stomachache	14 (26,9)	2 (3,8)
Назофарингит Nasopharyngitis	12 (23,1)	0
Фарингит Pharyngitis	11 (21,2)	0
Стоматит Stomatitis	11 (21,2)	3 (5,8)

гипертензии, боли в конечностях и стоматит ($n = 3$; 5,8 % для каждого из этих явлений). У 6 (11,5 %) пациентов отмечался гипотиреоз (всех степеней тяжести). Отдельные нежелательные явления чаще встречались в течение 1 года терапии (рис. 2).

После 2 лет приема акситиниба у пациентов, проживших ≥ 5 лет, отмечались другие нежелательные явления \geq III степени тяжести: ишемия миокарда ($n = 1$) и тонкокишечная непроходимость ($n = 1$).

В качестве предиктора эффективности определяли концентрации акситиниба в плазме крови через 1–2 ч после приема его первой дозы в 1-й день 1-го цикла терапии. В зависимости от этого показателя пациентов распределяли по группам (квартилям). Больные 3-го квартиля (концентрация акситиниба в плазме крови 45,2–56,4 нг/мл; $n = 12$) характеризовались наилучшим клиническим ответом (частота объективного ответа 82 %; медиана ВБП 28,3 мес), чем пациенты других квартилей (частота объективного ответа 16,7–53,8 %; медиана ВБП 7,5–11,8 мес). Медиана ОВ у больных 3-го квартиля через 5 лет не была достигнута (у больных других квартилей — 20,3–27,7 мес) (табл. 4).

У пациентов с наиболее высокой концентрацией акситиниба (4-й квартиль) чаще возникали и нежелательные явления \geq III степени тяжести на протяжении первых 6 курсов терапии. Это привело к преждевременному прекращению лечения, перерыву в приеме лекарственного средства, что отразилось на эффективности терапии.

Аналогичные результаты были продемонстрированы в ранее проведенном исследовании акситиниба II фазы при цитокин- и сорафениб-рефрактерном

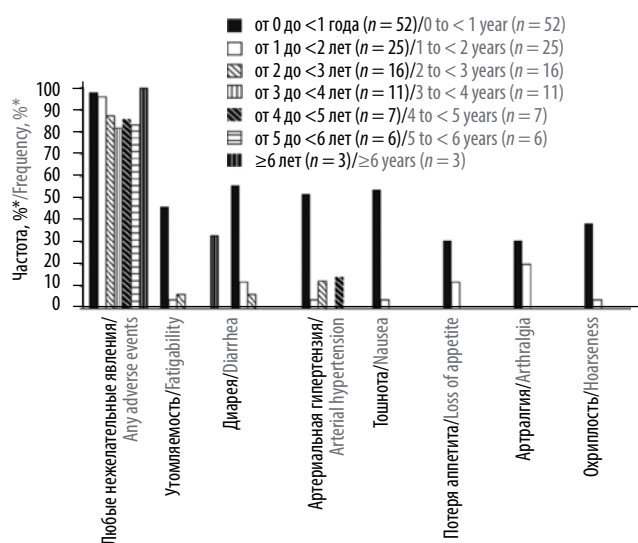
**Рис. 2.** Отдельные нежелательные явления в зависимости от длительности терапии (адаптировано из [41]). *Количество нежелательных явлений к началу года

Fig. 2. Adverse events depending on the therapy duration (adapted from [41]). *Number of adverse events by the beginning of the year

Таблица 4. Эффективность терапии в зависимости от концентрации акситиниба в сыворотке крови (адаптировано из [41])

Table 4. Treatment efficacy depending on serum axitinib concentration (adapted from [41])

Квартиль Quartile	Концентрация акситиниба, нг/мл Axitinib concentration, ng/ml	Число больных Number of patients	Частота объективного ответа, % Objective response rate, %	Медиана ВБП, мес Median PFS, months	Медиана ОБ, мес Median OS, months
1	1,89–20,7	13	16,7	7,5	20,3
2	23–42,8	13	53,8	11,1	27,7
3	45,2–56,4	12	81,8	28,3	НУ NA
4	59–147	13	52,9	11,8	22,0

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОБ – общая выживаемость; НУ – не установлена.

Note. PFS – progression-free survival; OS – overall survival; NA – not assessed.

мПКР. Более высокий уровень акситиниба в плазме крови к концу 1-го цикла терапии коррелировал с более длительной ОБ [42].

Позднее В.І. Rini и соавт. в рамках рандомизированного исследования II фазы показали, что в случае применения акситиниба в стандартной дозировке (10 мг/сут в 2 приема) не у всех больных удастся достичь оптимальной терапевтически эффективной дозы препарата [43]. В исследовании приняли участие 213 больных мПКР, в течение 4 нед принимавших акситиниб в дозе 5 мг 2 раза в сутки. Пациентов с контролируемой артериальной гипертензией и отсутствием токсических реакций

III–IV степеней тяжести ($n = 112$) рандомизировали на 2 группы: больные группы А ($n = 56$) получали стандартную дозу акситиниба + увеличение дозы, группы В ($n = 56$) — стандартную дозу акситиниба + плацебо. У пациентов, у которых АД было выше 150/90 мм рт. ст., требовался прием более 2 антигипертензивных препаратов для коррекции артериальной гипертензии и развились токсические реакции III–IV степеней тяжести. Такие больные были распределены в группу С ($n = 91$). Анализируя результаты лечения, исследователи установили, что частота объективного ответа в группах А и С была достоверно выше, чем в группе В (табл. 5).

Таблица 5. Эффективность акситиниба в зависимости от дозы препарата (адаптировано из [43])

Table 5. Efficacy of axitinib depending on its dose (adapted from [43])

Показатель Parameter	Нет токсических реакций IV степени, артериальное давление <150/90 мм рт. ст., нет редукции дозы, ≤2 антигипертензивных препарата No grade IV toxic reactions, blood pressure <150/90 mm Hg, no dose reduction, ≤2 antihypertensive drugs		Токсические реакции III–IV степеней тяжести, артериальное давление >150/90 мм рт. ст., редукция дозы, >2 антигипертензивных препаратов Grade III–IV toxic reactions, blood pressure >150/90 mm Hg, dose reduction, >2 antihypertensive drugs
	Стандартная доза акситиниба + эскалация дозы (группа А, $n = 56$) Standard dose of axitinib + dose escalation (group A, $n = 56$)	Стандартная доза акситиниба + плацебо (группа В, $n = 56$) Standard dose of axitinib + placebo (group B, $n = 56$)	Акситиниб ≤5 мг 2 раза в сутки (группа С, $n = 91$) Axitinib ≤5 mg twice a day (group C, $n = 91$)
Концентрация акситиниба AUC 24, нг × ч/мл Axitinib concentration AUC 24, ng × h/mL	200–291	171–251	322–421
Частота объективного ответа, % Objective response rate, %	54	34	59

Примечание. Стандартная доза акситиниба 5 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед. AUC 24 (Area Under the Curve 24) — площадь под фармакокинетической кривой в течение первых 24 ч исследования.

Note. Standard dose of axitinib 5 mg twice a day for 4 weeks. AUC 24 (Area Under the Curve 24) — area under the plasma concentration time curve from 0 to 24 h.

Таким образом, для использования максимального потенциала акситиниба требуется индивидуальное титрование дозы с учетом полученного эффекта и развития побочных реакций, управление которыми имеет важное клиническое значение. При возникновении токсических реакций короткий период полураспада акситиниба обычно позволяет быстро отреагировать путем медикаментозной коррекции или короткого перерыва в лечении.

S. Bracarda и соавт. на конгрессе ASCO GU (American Society of Clinical Oncology) в 2018 г. представили анализ результатов лечения (ВБП и ОВ) 389 пациентов в исследовании AXIS, получивших в 1-й линии терапии сунитиниб. Из них 194 пациента в качестве терапии 2-й линии использовали акситиниб, 195 — сорафениб. Целью анализа являлось выделение терапевтической группы больных, для которой лечение акситинибом во 2-й линии может быть наиболее эффективно. Исходные демографические характеристики пациентов в обеих группах были сопоставимы. Медиана продолжительности лечения акситинибом составила 6,2 мес (0,03–31,4 мес), сорафенибом — 3,7 мес (0,1–30,6 мес). На основе однофакторного анализа потенциальными прогностическими факторами для увеличения ВБП и ОВ при использовании акситиниба в качестве терапии 2-й линии были оценка риска по критериям MSKCC и IMDC, опухолевая нагрузка и локализация метастазов (табл. 6) [44].

Длительность предшествующей терапии не показала значимого прогностического значения и, следовательно, не была включена в многофакторный анализ. Для пациентов, которые относились к группам благоприятного и промежуточного прогноза и имели низкую опухолевую нагрузку при отсутствии метастазов в печень и кости, достигнута медиана ВБП для акситиниба 13,9 мес (7,8–17,7 мес) по сравнению с сорафенибом — 4,7 мес (3,5–6,7 мес).

Анализ показателей ОВ у пациентов из группы благоприятного прогноза (без учета остальных факторов) показал значительно более высокую ОВ в группе акситиниба — 24 мес (68,7 %) по сравнению с сорафенибом (45,9 %). Нежелательные явления различных степеней тяжести были зарегистрированы у 187 (97,4 %) больных, получавших акситиниб, и у 186 (97,9 %) пациентов, применявших сорафениб. Уменьшение дозы препарата ввиду развития токсических реакций потребовалось у 65 (33,9 %) больных, использующих акситиниб, и у 87 (45,8 %) — сорафениб. Эскалация дозы выполнена 72 (37,5 %) пациентам, получавшим акситиниб, изменение дозировки в сторону увеличения в группе сорафениба не проводилось. Самыми частыми нежелательными явлениями всех степеней тяжести в случае использования акситиниба были диарея ($n = 120$; 62,5 %), снижение аппетита ($n = 85$; 44,3 %) и тошнота ($n = 81$; 42,2 %), при приеме сорафениба — диарея ($n = 111$; 58,4 %), ладонно-подошвенный синдром ($n = 85$; 44,7 %) и усталость ($n = 74$; 38,9 %).

Авторы сделали вывод о том, что акситиниб является эффективным лекарственным средством терапии больных мПКР во 2-й линии, особенно у пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом и отсутствием метастазов в кости или печень.

В заключение следует отметить, что таргетные препараты редко обеспечивают полное излечение больных мПКР. При этом благодаря правильному выбору и адекватному применению лекарственного средства путем индивидуализации дозы, коррекции нежелательных явлений удастся контролировать заболевание в течение длительного времени. Хотя с увеличением продолжительности приема таких препаратов частота, длительность и тяжесть нежелательных явлений не возрастают, важно отслеживать профиль отдаленной токсичности. Все эти мероприятия обеспечивают больным ПКР перспективу улучшения клинического эффекта.

Таблица 6. Выживаемость без прогрессирования: акситиниб против сорафениба во 2-й линии терапии после лечения сунитинибом в зависимости от предикторных факторов (адаптировано из [44])

Table 6. Progression-free survival: axitinib versus sorafenib in the 2nd line therapy after sunitinib treatment depending on predictive factors (adapted from [44])

Предикторный фактор Predictive factors	Акситиниб Axitinib		Сорафениб Sorafenib		Hazard ratio (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	P
	Число больных Number of patients	Медиана ВБП, мес Median PFS, months	Число больных Number of patients	Медиана ВБП, мес Median PFS, months		
MSKCC:						
благоприятный favorable	39	11,0	38	4,6	0,414 (0,227–0,756)	0,0031
благоприятный/промежуточный favorable/intermediate	120	6,5	118	4,7	0,714 (0,523–0,974)	0,031

Предикторный фактор Predictive factors	Акситиниб Axitinib		Сорафениб Sorafenib		Hazard ratio (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
	Число больных Number of patients	Медиана ВБП, мес Median PFS, months	Число больных Number of patients	Медиана ВБП, мес Median PFS, months		
IMDC:						
благоприятный favorable	18	17,7	21	5,6	0,290 (0,116–0,729)	0,0055
благоприятный/промежуточный favorable/intermediate	131	6,5	132	4,7	0,742 (0,553–0,996)	0,0472
Опухолевая нагрузка:						
Tumor load:						
высокая high	103	4,5	93	2,8	0,657 (0,472–0,914)	0,0127
низкая low	90	6,5	99	4,7	0,762 (0,534–1,089)	0,1350
Метастазирование в кости:						
Bone metastases:						
нет absent	141	6,3	136	3,5	0,758 (0,568–1,012)	0,0606
есть present	51	4,5	52	2,9	0,634 (0,398–1,011)	0,0557
Метастазирование в печень:						
Liver metastases:						
нет absent	141	4,8	129	3,5	0,737 (0,547–0,993)	0,0457
есть present	51	6,0	59	2,9	0,719 (0,467–1,107)	0,1303
Метастазирование в кости и печень:						
Bone and liver metastases:						
нет absent	103	6,0	94	4,6	0,775 (0,542–1,107)	0,1679
есть present	89	4,6	94	2,9	0,691 (0,493–0,968)	0,0311
MSKCC благоприятный/промежу- точный, низкая опухолевая нагрузка, нет метастазов в печень и кости MSKCC favorable/intermediate, low tumor load, no metastases in the liver and bones	39	13,9	47	4,7	0,476 (0,263–0,863)	0,0126
IMDC благоприятный/промежуточ- ный, низкая опухолевая нагрузка, нет метастазов в печень и кости IMDC favorable/intermediate, low tumor load, no metastases in the liver and bones	41	13,9	49	6,4	0,529 (0,300–0,930)	0,0251

Примечание. ВБП — выживаемость без прогрессирования; MSKCC — Memorial Sloan Kettering Cancer Center; IMDC — International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

Note. PFS — progression-free survival; MSKCC — Memorial Sloan Kettering Cancer Center; IMDC — International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.
2. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITSR” Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
3. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. National Cancer Institute. Cancer stat facts: kidney and renal pelvis cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>.
4. Campbell M.T., Shah A.Y., Hashemi N. et al. Longterm survivorship in patients (pts) with metastatic renal cell cancer (mRCC): a retrospective study from the MD Anderson Cancer Center (MDACC). American Society of Clinical Oncology. February 26–28, 2015. Orlando, FL. Abstract 510, poster H22.
5. Ljungberg B., Bensalah K., Bex A. et al. Volpe Guidelines on renal cell cancer. European Association of Urology, 2018. Available at: <http://www.uroweb.org/>.
6. 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(2):115–24. DOI: 10.1056/NEJMoa065044. PMID: 17215529.
7. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9764. PMID: 20100962.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer, 2018. Available at: <http://www.nccn.org/>.
9. Rini B.I., Small E.J. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23(5):1028–43. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.186. PMID: 15534359.
10. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 2013;499(7456):43–9. DOI: 10.1038/nature12222. PMID: 23792563.
11. Baldewijns M.M., van Vlodrop I.J., Vermeulen P.B. et al. VHL and HIF signalling in renal cell carcinogenesis. *J Pathol* 2010;221(2):125–38. DOI: 10.1002/path.2689. PMID: 20225241.
12. Nakaigawa N., Yao M., Baba M. et al. Inactivation of von Hippel–Lindau gene induces constitutive phosphorylation of MET protein in clear cell renal carcinoma. *Cancer Res* 2006;66(7):3699–705. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0617. PMID: 16585196.
13. Boysen G., Bausch-Fluck D., Thoma C.R. et al. Identification and functional characterization of pVHL-dependent cell surface proteins in renal cell carcinoma. *Neoplasia* 2012;14(6):535–46. PMID: 22806541.
14. Gibney G.T., Aziz S.A., Camp R.L. et al. c-Met is a prognostic marker and potential therapeutic target in clear cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2013;24(2):343–9. DOI: 10.1093/annonc/mds463. PMID: 23022995.
15. Zhou L., Liu X.D., Sun M. et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene* 2016;35(21):2687–97. DOI: 10.1038/ncr.2015.343. PMID: 26364599.
16. Abraham R.T., Gibbons J.J. The mammalian target of rapamycin signaling pathway: twists and turns in the road to cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2007;13(11):3109–14. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2798. PMID: 17545512.
17. Hay N., Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev* 2004;18(16):1926–45. DOI: 10.1101/gad.1212704. PMID: 15314020.
18. Lenvima (lenvatinib) [package insert]. Woodcliff Lake, NJ: Eisai Inc., 2016.
19. Yamamoto Y., Matsui J., Matsushima T. et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft-models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vasc Cell* 2014;6:18. DOI: 10.1186/2045-824X-6-18. PMID: 25197551.
20. Matsuki M., Adachi Y., Ozawa Y. et al. Targeting of tumor growth and angiogenesis underlies the enhanced antitumor activity of lenvatinib in combination with everolimus. *Cancer Sci* 2017;108(4):763–71. DOI: 10.1111/cas.13169. PMID: 28107584.
21. Opdivo (nivolumab) [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company, 2016.
22. Ohaegbulam K.C., Assal A., Lazar-Molnar E. et al. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway. *Trends Mol Med* 2015;21(1):24–33. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.10.009. PMID: 25440090.
23. 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(9637):449–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9. PMID: 18653228.
24. 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(9807):1931–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9. PMID: 22056247.
25. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665. PMID: 26406148.
26. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1814–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1510016. PMID: 26406150.
27. Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1473–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9. PMID: 26482279.
28. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116(18):4256–65. DOI: 10.1002/cncr.25219. PMID: 20549832.
29. 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 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):552–562. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70093-7. PMID: 23598172.
30. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):917–27. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30107-3. PMID: 27279544.
31. Motzer R.J., Hutson T.E., Ren M. et al. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2016;17(1):e4–5. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00543-4. PMID: 26758760.
32. Fisher R., Larkin J. Individualising treatment choices in a crowded treatment algorithm. *EJC Suppl* 2013;11(2):160–8. DOI: 10.1016/j.ejcsup.2013.07.019. PMID: 26217125.
33. Bottsford-Miller J.N., Coleman R.L., Sood A.K. Resistance and escape from

- antiangiogenesis therapy: clinical implications and future strategies. *J Clin Oncol* 2012;30(32):4026–34. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.9242. PMID: 23008289.
34. Gerber P.A., Hippe A., Buhren B.A. et al. Chemokines in tumor associated angiogenesis. *Biol Chem* 2009;390(12):1213–23. DOI: 10.1515/BC.2009.144. PMID: 19804363.
 35. Adelaye R., Ciamporero E., Miles K.M. et al. Sunitinib dose escalation overcomes transient resistance in clear cell renal cell carcinoma and is associated with epigenetic modifications. *Mol Cancer Ther* 2015;14(2):513–22. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0208. PMID: 25519701.
 36. Hu-Lowe D.D., Zou H.Y., Grazzini M.L., et al. Nonclinical antiangiogenesis and antitumor activities of axitinib (AG-013736), an oral, potent, and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases; 1, 2, 3. *Clin Cancer Res* 2008;14(22):7272–83. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0652. PMID: 19010843.
 37. Sonpavde G., Hutson T.E., Rini B.I. Axitinib for renal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17(5):741–8. DOI: 10.1517/13543784.17.5.741. PMID: 18447599.
 38. Abrams T.J., Lee L.B., Murray L.J. et al. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2003;2(5):471–8. PMID: 12748309.
 39. Rixe O., Bukowski R.M., Michaelson M.D. et al. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol* 2007;8(11):975–84. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70285-1. PMID: 17959415.
 40. Cella D., Escudier B., Rini B.I. et al. Patient-reported outcomes (PROs) in a phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. June 3–7, 2011. Chicago, IL. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl):abstract 4505.
 41. Rini B.I., de La Motte Rouge T., Harzstark A. et al. Five-year survival in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma treated with axitinib. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(2):107–14. DOI: 10.1016/j.clgc.2012.12.004. PMID: 23391371.
 42. Rixe O., Dutcher J., Motzer R. et al. Diastolic blood pressure (dBP) and pharmacokinetics (PK) as predictors of axitinib efficacy in metastatic renal cell cancer (mRCC). American Society of Clinical Oncology (ASCO). May 29–June 2, 2009. Chicago, IL. *J Clin Oncol* 2009;27(suppl):abstract 5045.
 43. 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. PMID: 25701454.
 44. Bracarda S., Bamias A., Casper J. et al. Optimizing axitinib treatment selection following first-line sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Genitourinary Cancers Symposium. February 8–10, 2018. San Francisco, CA. Poster 589.

Вклад авторов

Б.Я. Алексеев: разработка дизайна статьи, анализ полученных данных;
И.М. Шевчук: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
А.Д. Каприн: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

B.Ya. Alekseev: developing the research design, analysis of the obtained data;
I.M. Shevchuk: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
A.D. Kaprin: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов

Б.Я. Алексеев: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
И.М. Шевчук: <https://orcid.org/0000-0002-6877-0437>
А.Д. Каприн: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

ORCID of authors

B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
I.M. Shevchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6877-0437>
A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

Financing. The article was prepared with the financial support of Pfizer Inc. The author's position expressed in the article may differ from Pfizer's position.

Статья поступила: 23.04.2018. **Принята к публикации:** 18.06.2018

Article received: 23.04.2018. **Accepted for publication:** 18.06.2018