

## Акситиниб в последовательной таргетной терапии больных метастатическим раком почки

Б.Я. Алексеев<sup>1, 2, 3</sup>, А.С. Калпинский<sup>1, 2</sup>, К.М. Ньюшко<sup>1</sup>, А.Д. Каприн<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им П.А. Герцена;

<sup>2</sup>кафедра урологии с курсом онкоурологии ФПК МР РУДН, Москва;

<sup>3</sup>кафедра онкологии Медицинского института усовершенствования врачей Московского государственного университета пищевых продуктов

**Контакты:** Алексей Сергеевич Калпинский dr.Kalpinskiy@rambler.ru

**Введение.** Заболеваемость почечно-клеточным раком (ПКР) в мире возрастает, ежегодно регистрируют более 200 тыс. новых пациентов. Несмотря на высокую частоту выявления (40–60 %) локализованного ПКР, заболеваемость местно-распространенными и метастатическими формами ПКР (мПКР) остается высокой. Ингибиторы тирозинкиназ, такие как сорафениб, сунитиниб, бевацизумаб и пазопаниб, продемонстрировали эффективность в лечении мПКР в ходе рандомизированных исследований в сравнении с цитокиновой терапией или плацебо. Одной из первых работ по сравнительному изучению таргетных препаратов стало рандомизированное исследование III фазы AXIS, в котором оценивали эффективность акситиниба в прямом сравнении с сорафенибом у больных мПКР с прогрессированием на фоне системной терапии I-й линии.

**Материалы и методы.** В период с сентября 2008 по июль 2010 г. в исследование были включены 723 пациента с мПКР из 175 центров в 22 странах. Больных рандомизировали в соотношении 1:1 в группы приема акситиниба ( $n = 361$ ) и приема сорафениба ( $n = 362$ ). Из них 389 (54 %) пациентов ранее получали сунитиниб, 251 (35 %) – цитокины, 59 (8 %) – бевацизумаб и 24 (3 %) – темсиролимус.

**Результаты.** Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 20,1 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 16,7–23,4) в группе акситиниба и 19,2 мес (ДИ 17,5–22,3) в группе сорафениба (отношение рисков (ОР) 0,969; 95 % ДИ 0,800–1,174;  $p = 0,374$ ). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) согласно исследовательской оценке составила 8,3 мес (95 % ДИ 6,7–9,2) у больных, принимавших акситиниб, и 5,7 мес (ДИ 4,7–6,5) у пациентов, применявших сорафениб (ОР 0,656; 95 % ДИ 0,552–0,779;  $p < 0,0001$ ). К наиболее частым побочным эффектам III степени тяжести, связанным с приемом акситиниба, относили артериальную гипертензию (АГ) ( $n = 60$ ; 17 %), диарею ( $n = 40$ ; 11 %) и утомляемость ( $n = 37$ ; 10 %). К побочным эффектам III степени тяжести, ассоциируемым с приемом сорафениба, относили ладонно-подошвенный синдром ( $n = 61$ ; 17 %), АГ ( $n = 43$ ; 12 %) и диарею ( $n = 27$ ; 8 %). Согласно результатам детального анализа высокая частота регистрации АГ, ассоциированной с применением акситиниба, является достоверным фактором прогноза эффективности таргетной терапии. Медиана ОВ больных с развившейся в течение 12 нед после рандомизации АГ у пациентов с диастолическим артериальным давлением (АД)  $\geq 90$  мм рт. ст. была достоверно продолжительнее, чем у больных с диастолическим АД  $< 90$  мм рт. ст.: 20,7 мес (95 % ДИ 18,4–24,6) против 12,9 мес (ДИ 10,1–20,4) в группе акситиниба ( $p = 0,0116$ ) и 20,2 мес (95 % ДИ 17,1–32,0) против 14,8 мес (95 % ДИ 12,0–17,7) в группе сорафениба ( $p = 0,0020$ ). При проведении многофакторного анализа к прогностическим факторам, ассоциированным с короткой ОВ, относили: вид предыдущего лечения (цитокины или сунитиниб), соматический статус по шкале ECOG = 1, менее 1 года от постановки диагноза до начала лечения в исследовании AXIS, более чем один метастатический очаг, наличие метастазов в печени, метастазы в костях скелета, гемоглобин ниже нижней границы нормы, скорректированный уровень кальция  $> 10$  мг/дл, уровень лактатдегидрогеназы в 1,5 раза выше верхней границы нормы, а также уровень щелочной фосфатазы или нейтрофилов, превышающий верхнюю границу нормы.

**Заключение.** Акситиниб – один из первых таргетных препаратов, продемонстрировавший эффективность в прямом сравнении с другим таргетным препаратом сорафенибом в рамках рандомизированного исследования III фазы AXIS у больных мПКР с прогрессированием на фоне системной терапии I-й линии. Акситиниб по сравнению с сорафенибом достоверно увеличивал медиану ВБП в общей популяции больных, а также у пациентов, ранее получавших цитокиновую терапию и терапию сунитинибом ( $p < 0,0001$ ). Акситиниб обладает удовлетворительным профилем токсичности, а высокая частота регистрации АГ, ассоциированной с применением препарата, при детальном анализе является достоверным фактором прогноза эффективности таргетной терапии. Соблюдение рекомендаций по мониторингу АД и коррекции АГ позволяет проводить длительную и эффективную таргетную терапию акситинибом.

**Ключевые слова:** метастатический почечно-клеточный рак, таргетная терапия, ингибиторы ангиогенеза, акситиниб, илнита

Axitinib in the successive targeted therapy of patients with metastatic kidney cancer

B. Ya. Alekseev<sup>1, 2, 3</sup>, A. S. Kalpinsky<sup>1, 2</sup>, K. M. Nyushko<sup>1</sup>, A. D. Kaprin<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute;

<sup>2</sup>Department of Urology with Course of Urologic Oncology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow;

<sup>3</sup>Department of Oncology, Medical Institute for Postgraduate Training of Physicians, Moscow State University of Food Productions

**Background.** There is a global increase in the incidence of renal cell carcinoma (RCC); more than 200 thousand new cases are recorded every year. Despite the high (40–60 %) detection rate for localized RCC, the incidence of locally advanced and metastatic RCC (mRCC) remains high. Tyrosine kinase inhibitors, such as sorafenib, sunitinib, bevacizumab, and pazopanib, versus cytokine therapy or placebo demonstrated their efficacy in the treatment of mRCC during randomized trials. A randomized Phase III AXIS trial evaluating the efficacy of axitinib in direct comparison with sorafenib in patients with progressive mRCC during first-line systemic therapy has become one of the first studies comparatively investigating the targeted drugs.

**Subjects and methods.** The trial enrolled 723 patients with mRCC from 175 centers in 22 countries in the period September 2008 to July 2010. The patients were randomized 1:1 to either axitinib ( $n = 361$ ) or sorafenib ( $n = 362$ ). Of them, 389 (54 %) patients had previously received sunitinib, 251 (35 %) cytokines, 59 (8 %) bevacizumab, and 24 (3 %) temsirolimus.

**Results.** Median overall survival (OS) was 20.1 months (95 % confidence (CI) 16.7–23.4) in the axitinib group and 19.2 months (CI 17.5–22.3) in the sorafenib group (odds ratio (OR) 0.969; 95 % CI 0.800–1.174;  $p = 0.374$ ). According to the investigator assessments, median progression-free survival was 8.3 months (95 % CI 6.7–9.2) in the patients who took axitinib and 5.7 months (CI 4.7–6.5) in those who received sorafenib (OR 0.656; 95 % CI 0.552–0.779;  $p < 0.0001$ ). The most common grade III adverse reactions related to axitinib included hypertension ( $n = 60$  (17 %)), diarrhea ( $n = 40$  (11 %)), and fatigability ( $n = 37$  (10 %)). The grade III adverse reactions associated with sorafenib included palmoplantar syndrome ( $n = 61$  (17 %)), hypertension ( $n = 43$  (12 %)), and diarrhea ( $n = 27$  (8 %)). A detailed analysis showed that the high registration rate of axitinib-induced hypertension was a significant prognostic factor of the efficiency of targeted therapy. Median OS in patients with hypertension developing within 12 weeks after randomization and a diastolic blood pressure (BP)  $\geq 90$  mm Hg was significantly longer than in those with a diastolic BP of  $< 90$  mm Hg: 20.7 months (95 % CI 18.4–24.6) versus 12.9 months (CI 10.1–20.4) in the axitinib group ( $p = 0.0116$ ) and 20.2 months (95 % CI 17.1–32.0) versus 14.8 months (95 % CI 12.0–17.7) in the sorafenib group ( $p = 0.0020$ ). During a multivariate analysis, the prognostic factors associated with short-term OS included a previous treatment option (cytokines or sunitinib), ECOG somatic status = 1; a less than 1-year interval from diagnosis to treatment initiation in the AXIS trial; more than one metastatic focus; hepatic metastases; skeletal metastases; a hemoglobin level below the lower limit of the normal range; a corrected calcium level of  $> 10$  mg/dl; a lactate dehydrogenase level 1.5-fold above the upper limit of the normal range, and alkaline phosphatase or neutrophil levels greater than the upper limit of the normal range.

**Conclusion.** Axitinib is one of the first targeted drugs, which has demonstrated its efficacy in direct comparison with the other targeted agent sorafenib within the framework of the randomized Phase III AXIS trial in patients with progressive mRCC during first-line systemic therapy. Axitinib versus sorafenib significantly increased median progression-free survival rates in the general population of patients and in those who had previously received therapy with cytokines or sunitinib ( $p < 0.0001$ ). Axitinib has a satisfactory toxicity profile and the high registration rate of hypertension associated with the drug is a significant prognostic factor for the efficiency of targeted therapy, as shown by the detailed analysis. To comply with the guidelines for monitoring BP and correcting hypertension permits long-term and effective targeted axitinib therapy.

**Key words:** metastatic renal cell carcinoma, targeted therapy, angiogenesis inhibitors, axitinib, inlyta

## Введение

Заболеваемость почечно-клеточным раком (ПКР) в мире возрастает, в 2012 г. зарегистрировано более 337 000 первичных больных ПКР и 143 369 пациентов погибли от этого заболевания. В России в 2012 г. выявлено 19 675 больных со злокачественными новообразованиями почки. По темпам прироста онкологической заболеваемости за последние 10 лет ПКР устойчиво занимает одно из ведущих мест (29,17 %) [1, 2].

Несмотря на улучшение методов диагностики данной патологии, высокую частоту выявления (40–60 %) локализованного ПКР, у 25–30 % больных ПКР при первичном обследовании выявляют отдаленные метастазы и у 20–40 % после радикально выполненного хирургического вмешательства диагностируют прогрессирование заболевания с появлением метастазов. Таким образом, заболеваемость местно-распространенными и метастатическими формами ПКР (мПКР), смертность от ПКР в мире и в России остаются высокими [2].

Нарушение работы путей сигнальной передачи играет важную роль в патогенезе многих злокачественных опухолей, особенно ПКР, при котором открыт патоген-

нетический путь прогрессирования заболевания, ассоциированный с геном von Hippel–Lindau (VHL). Гиперэкспрессия факторов роста и их рецепторов, возникающая в результате инактивации опухолесупрессорного гена VHL, является важнейшим механизмом активации ангиогенеза в опухолевой ткани и представляет собой потенциальную терапевтическую цель при мПКР. В условиях нормоксии  $\alpha$ -субъединица фактора, индуцированного гипоксией (Hypoxia-inducible factor, HIF- $\alpha$ ), связывается с белком-продуктом гена VHL, который стимулирует разрушение HIF- $\alpha$  по протеосомному пути. В случае мутации гена VHL происходят аккумуляция HIF- $\alpha$  и активизация транскрипции генов, индуцированных гипоксией, что приводит к гиперэкспрессии различных факторов роста, в первую очередь сосудисто-эндотелиального – VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), тромбоцитарного – PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) и трансформирующих – TGF- $\alpha$  и TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor) факторов роста, которые активируют расположенные вблизи опухолевой ткани клетки эндотелия для построения новой сосудистой сети. Лекарственная резистентность, развивающаяся при длительном использовании

препаратов, действующих через патогенетический путь, ассоциированный с HIF/VEGF, обусловила необходимость поиска альтернативных патогенетических таргетных путей. Одним из них стал путь mTOR, который вовлечен в патогенез многих злокачественных новообразований, в том числе и мПКР. Сигнальный путь mTOR представлен как в клетках опухоли, так и в клетках эндотелия сосудов. Этот путь активизирует ангиогенез, усиливая трансляцию различных факторов (HIF, VEGF, PDGF- $\beta$ , TGF- $\alpha$  и др.), что приводит к росту и пролиферации клеток [3–7].

С 2005 г. по настоящее время в США, Европе и РФ для лечения мПКР разрешены для применения 7 зарегистрированных таргетных препаратов: сорафениб (Нексавар<sup>®</sup>), сунитиниб (Сутент<sup>®</sup>), бевацизумаб (Авастин<sup>®</sup>) в комбинации с интерфероном (ИФН) альфа, пазопаниб (Вотриент<sup>®</sup>), темсиролимус (Торизел<sup>®</sup>), акситиниб (Инлита<sup>®</sup>), эверолимус (Афинитор<sup>®</sup>). Таргетные препараты, блокирующие активность VEGF и его рецепторов, такие как сорафениб, сунитиниб, бевацизумаб и пазопаниб, продемонстрировали эффективность в лечении мПКР в ходе рандомизированных исследований по сравнению с цитокиновой терапией или плацебо. До недавнего времени исследований III фазы, сравнивающих эффективность 2 таргетных препаратов, не было. Одним из первых исследований стало исследование III фазы по изучению эффективности акситиниба в сравнении с сорафенибом у больных мПКР с прогрессированием на фоне системной терапии 1-й линии [8–15].

Акситиниб (Инлита) – мощный селективный ингибитор 2-го поколения рецепторов VEGFR 1, 2 и 3-го типов. Акситиниб блокирует рецепторы VEGFR в субнанолярных дозах препарата. Относительная эффективность акситиниба в 50–450 раз выше, чем у ингибиторов VEGFR первого поколения. Кроме того, ингибиторы VEGFR первого поколения блокируют и другие мишени, например рецепторы фактора роста тромбоцитов PDGFR и другие тирозинкиназы (b-Raf, KIT и FLT-3), которые не подавляет акситиниб. Эта нежелательная активность влияет на профиль токсичности ингибиторов тирозинкиназ первого поколения, и, вероятно, более селективные ингибиторы рецепторов VEGFR, такие как акситиниб, могут иметь более высокую эффективность [16–20].

Эффективность акситиниба первоначально была изучена в ряде исследований; так, в исследовании II фазы у больных с цитокинрефрактерным мПКР частота объективного ответа в группе акситиниба составила 44 %, а медиана времени до прогрессирования – 15,7 мес, общая выживаемость (ОВ) – 29,9 мес. Пятилетняя выживаемость составила 20,6 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 10,9–32,4). Частота объективного ответа в группе акситиниба у японских пациентов с цитокинрефрактерным мПКР была 55 %,

а медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 12 мес. У больных мПКР с прогрессированием на фоне терапии сорафенибом частота объективного ответа в группе акситиниба – 23 %, медиана ВБП – 7,4 мес. Эти обнадеживающие данные исследований II фазы продемонстрировали эффективность акситиниба во 2-й линии таргетной терапии больных мПКР, в связи с чем было инициировано рандомизированное исследование III фазы AXIS по прямому сравнению эффективности и безопасности терапии акситинибом и сорафенибом у пациентов с мПКР с прогрессированием на фоне системной терапии 1-й линии [21–24].

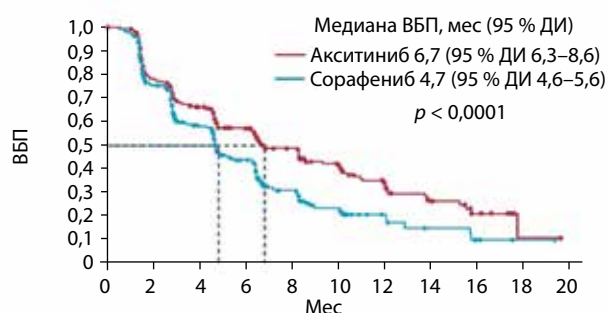
В период с 15 сентября 2008 г. по 23 июля 2010 г. в исследование было включено 723 пациента с мПКР из 175 центров в 22 странах, которых рандомизировали в соотношении 1:1 в группы приема акситиниба ( $n = 361$ ) и приема сорафениба ( $n = 362$ ). Сорафениб был выбран в качестве препарата сравнения, поскольку на момент начала исследования не было зарегистрировано препарата 2-й линии терапии мПКР после выявления прогрессирования на фоне ингибиторов тирозинкиназ. Акситиниб назначали в дозе 5 мг 2 раза в день, сорафениб – 400 мг 2 раза в день. Больным с отсутствием побочных эффектов выше II степени и без артериальной гипертензии (АГ) было допустимо повышение дозы акситиниба до 7 мг, а затем и до 10 мг 2 раза в день. Из 723 включенных в исследование больных 389 (54 %) ранее получали сунитиниб, 251 (35 %) – цитокины, 59 (8 %) – бевацизумаб и 24 (3 %) – темсиролимус. По основным демографическим показателям группы больных были сопоставимы [25].

На момент первичного анализа результатов исследования (31 августа 2010 г.) 221 (61 %) из 361 пациента в группе лечения акситинибом и 256 (71 %) из 362 больных в группе сорафениба прекратили лечение препаратами. Средняя продолжительность терапии акситинибом составила 6,4 (0,03–22) мес, терапии сорафенибом – 5,0 (0,03–20) мес. К основным причинам прекращения лечения относили прогрессирование заболевания и побочные явления, связанные с применением препарата, – 14 (4 %) пациентов из 359 в группе акситиниба и 29 (8 %) из 355 в группе сорафениба. К наиболее распространенным побочным эффектам, которые привели к прекращению приема акситиниба, были утомляемость – у 4 (1 %) больных и транзиторная ишемическая атака – у 3 (< 1 %); в группе сорафениба – ладонно-подошвенный синдром (ЛПС) – у 4 (1 %) больных, диарея – у 3 (< 1 %) и астения – у 3 (< 1 %) пациентов [25].

При оценке показателей выживаемости выявлены достоверно лучшие показатели медианы ВБП в группе акситиниба (6,7 мес) по сравнению с сорафенибом (4,7 мес),  $p < 0,0001$  (табл. 1, рис. 1) Медиана ВБП пациентов, которые ранее получали цитокиновую те-

Таблица 1. Эффективность таргетной терапии в исследуемых группах [25]

Показатель	Акситиниб (n = 361)	Сорафениб (n = 362)	ОР (95 % ДИ)	p
<b>Медиана ВВП, мес</b>				
Общая группа пациентов	6,7 (6,3–8,6)	4,7 (4,6–5,6)	0,665 (0,544–0,812)	< 0,0001
Предшествующая цитотиновая терапия	12,1 (10,1–13,9)	6,5 (6,3–8,3)	0,464 (0,318–0,676)	< 0,0001
Предшествующая терапия сунитинибом	4,8 (4,5–6,4)	3,4 (2,8–4,7)	0,741 (0,573–0,958)	0,0107
Предшествующая терапия бевацизумабом	4,2 (2,8–6,5)	4,7 (2,8–6,7)	1,147 (0,568–2,317)	0,6366
Предшествующая терапия темсиролимусом	10,1 (1,5–10,2)	5,3 (1,5–10,1)	0–511 (0,140–1,865)	0,1425
<b>Частота объективного ответа, n (%)</b>				
Полный ответ	0	0	–	–
Частичный ответ	70 (19)	34 (9)	–	0,0001
Стабилизация заболевания ≥ 20 нед.	96 (27)	77 (21)	–	–
Стабилизация заболевания < 20 нед.	84 (23)	120 (33)	–	–
Прогрессирование заболевания	78 (22)	76 (21)	–	–
Нет данных	0	0	–	–
Не завершившие исследование	22 (6)	42 (12)	–	–



Пациенты, n	361	256	202	145	96	64	38	20	10	1	0
Акситиниб	361	256	202	145	96	64	38	20	10	1	0
Сорафениб	362	224	157	100	51	28	12	6	3	1	0

Рис. 1. ВВП в исследовании AXIS [25]

рапию, составила 12,1 мес в группе акситиниба и 6,5 мес в группе сорафениба ( $p < 0,0001$ ). Медиана ВВП больных, ранее получавших терапию сунитинибом, также была достоверно выше и составила 4,8 мес в группе пациентов, получавших акситиниб, по сравнению с 3,4 мес в группе получивших сорафениб ( $p = 0,0107$ ). Частота объективного ответа также была выше в группе акситиниба – 19 %, чем в группе пациентов, принимавших сорафениб, – 9 % ( $p = 0,0001$ ) [25].

К наиболее частым побочным эффектам, связанным с применением препарата акситиниб, были диарея, АГ, утомляемость, снижение аппетита, тошнота и дисфония (каждый из перечисленных встречался более чем у 30 % пациентов), в то время как при терапии сорафенибом часто регистрировали ЛПС, алопецию и сыпь [25].

В 2013 г. R. J. Motzer и соавт. опубликовали результаты окончательного анализа данных исследования AXIS, согласно которым на 1 ноября 2011 г. медиана продолжительности терапии акситинибом составила 8,2 ( $< 0,1–33,4$ ) мес, а сорафенибом – 5,2 (0,2–34,1) мес. Снижение дозы препарата зарегистрировали у 121 (34 %) из 359 больных, получавших акситиниб, и у 192 (54 %) из 355 пациентов, получивших терапию сорафенибом. Более того, у 136 (38 %) пациентов дозу акситиниба титровали выше 5 мг 2 раза в день. За время наблюдения зарегистрировали 425 смертных исходов: 211 в группе акситиниба и 214 в группе сорафениба. Достоверных различий в ОВ в группе акситиниба (20,1 мес) и сорафениба (19,2 мес) не выявили;  $p = 0,3744$  (рис. 2). При стратификации больных в зависимости от полученной ранее терапии достоверных различий также не выявлено. Медиана ОВ пациентов, которые

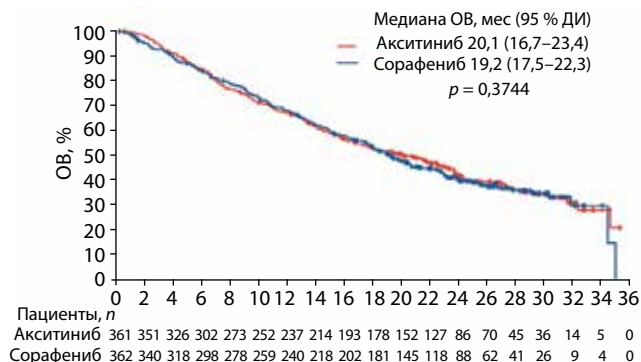


Рис. 2. ОВ по данным исследования AXIS [26]

ранее получали цитокиновую терапию (29,4 мес в группе акситиниба и 27,8 мес в группе сорафениба,  $p = 0,14$ ) и терапию сунитинибом (15,2 мес в группе акситиниба и 16,5 мес в группе сорафениба,  $p = 0,49$ ), также была сопоставима в обеих исследуемых группах больных. Достоверных различий в показателях ОВ в группах больных, ранее получавших бевацизумаб с ИФН- $\alpha$  или темсиролимус, также не выявили,  $p > 0,05$  [26].

Согласно обновленным заключительным результатам исследования на 1 ноября 2011 г. медиана ВВП по оценке исследователей была более продолжительная в группе больных, получавших акситиниб (8,3 мес; 95 % ДИ 6,7–9,2), чем в группе принимавших сорафениб (5,7 мес; 95 % ДИ 4,7–6,5),  $p < 0,0001$ . При стратификации в зависимости от полученного ранее лечения выявлена достоверно более продолжительная ВВП у больных, получавших акситиниб и ранее принимавших сунитиниб или цитокины. Медиана ВВП в группе больных, ранее леченных сунитинибом и получавших в ходе исследования акситиниб, составила 6,5 мес (95 % ДИ 5,7–7,9) по сравнению с 4,4 мес (95 % ДИ 2,9–4,7) в группе сорафениба ( $p = 0,0022$ ) и у больных, ранее получавших цитокиновую терапию, – 12,2 мес (95 % ДИ 10,2–15,5) в группе акситиниба против 8,2 мес (95 % ДИ 6,6–9,5) – в группе сорафениба ( $p < 0,0001$ ). Достоверных различий в ВВП в небольших подгруппах больных, ранее получавших терапию бевацизумабом с ИФН- $\alpha$  или темсиролимусом, в обеих исследуемых группах не выявлено ( $p > 0,05$ ). Частота объективных ответов согласно исследовательской оценке оказалась больше в группе больных мПКР, принимавших акситиниб, чем в группе получивших сорафениб: 82 (23 %) из 361 пациента против 45 (12 %) из 362 ( $p = 0,0001$ ) [26].

При проведении однофакторного анализа в исследовании выявлены следующие прогностические факторы, оказывающие влияние на ОВ: вид предыдущего лечения (цитокины или сунитиниб), соматический статус по шкале ECOG, группа риска по шкале Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), время

от постановки диагноза до начала лечения, количество и органопринадлежность метастатических очагов (печень и кости), нефрэктомия в анамнезе, предшествующая лучевая терапия, уровень скорректированного кальция, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, гемоглобина, тромбоцитов и нейтрофилов. При проведении многофакторного анализа к прогностическим факторам, ассоциированным с короткой ОВ, относили: вид предыдущего лечения (цитокины или сунитиниб), соматический статус по шкале ECOG = 1, менее 1 года от постановки диагноза до начала лечения в исследовании AXIS, более чем 1 метастатический очаг, наличие метастазов в печени, метастазы в костях скелета, гемоглобин ниже нижней границы нормы, уровень скорректированного кальция  $> 10$  мг / дл, уровень лактатдегидрогеназы в 1,5 раза выше верхней границы нормы, а также уровень щелочной фосфатазы или нейтрофилов, превышающий верхнюю границу нормы [26].

Диарея, АГ, утомляемость, снижение аппетита и тошнота – наиболее частые побочные эффекты, связанные с приемом акситиниба и регистрировавшиеся более чем у 30 % из 359 больных, в то время как при терапии сорафенибом более чем у 30 % из 355 больных регистрировали диарею, АГ, ЛПС, алопецию и сыпь. К наиболее часто встречавшимся побочным эффектам  $\geq$  III степени тяжести относили АГ, диарею и утомляемость у больных, получавших акситиниб, и ЛПС, АГ и диарею в группе сорафениба (табл. 2) [26].

В связи с высокой частотой регистрации АГ, ассоциированной с применением акситиниба, авторы провели детальный анализ и выявили, что медиана ОВ больных, у которых диастолическое АД достигало 90 мм рт. ст. и выше в течение первых 8 или 12 нед лечения акситинибом, была более продолжительной, чем у больных с диастолическим АД  $< 90$  мм рт. ст. Ту же закономерность выявили и у пациентов с систолическим АД 140 мм рт. ст. и выше, чем с систолическим АД  $< 140$  мм рт. ст. (табл. 3). При проведении многофакторного анализа выявлено достоверное влияние на ОВ таких факторов, как диастолическое АД  $\geq 90$  мм рт. ст. или систолическое АД  $\geq 140$  мм рт. ст. ОР для диастолического АД  $\geq 90$  мм рт. ст. по сравнению с диастолическим АД  $< 90$  мм рт. ст. составило 0,627 (95 % ДИ 0,507–0,776;  $p < 0,0001$ ). ОР для систолического АД  $\geq 140$  мм рт. ст. по сравнению с систолическим АД  $< 140$  мм рт. ст. составило 0,490 (95 % ДИ 0,391–0,613;  $p < 0,0001$ ). При оценке влияния данных факторов на ВВП в обеих группах лечения в 8- и 12-недельные промежутки достоверных различий не выявлено [26].

V.I. Rini и соавт. опубликовали данные анализа группы больных с диагностированной АГ, принимавших акситиниб и сорафениб в ходе исследования AXIS. После исключения больных с неконтролируе-

**Таблица 2.** Побочные эффекты лечения в исследуемых группах (AXIS) [26]

Побочный эффект, n (%)	Акситиниб (n = 359)		Сорафениб (n = 355)	
	Все степени	Степень > III	Все степени	Степень > III
Диарея	193 (54)	40 (11)	185 (52)	27 (8)
АГ	149 (42)	60 (17)	107 (30)	43 (12)
Утомляемость	133 (37)	37 (10)	98 (28)	14 (4)
Снижение аппетита	113 (31)	15 (4)	94 (26)	7 (2)
Тошнота	109 (30)	6 (2)	67 (19)	3 (1)
Дисфония	102 (28)	0	42 (12)	0
ЛПС	100 (28)	20 (6)	182 (51)	61 (17)
Гипотиреоз	72 (20)	1 (< 0–5)	29 (8)	0
Снижение веса	70 (19)	12 (3)	63 (18)	9 (3)
Астения	66 (18)	15 (4)	47 (13)	8 (2)
Рвота	63 (18)	5 (1)	47 (13)	0
Мукозиты	58 (16)	5 (1)	44 (12)	3 (1)
Стоматит	55 (15)	5 (1)	44 (12)	1 (< 0,5)
Сыпь	47 (13)	1 (< 0,5)	110 (31)	13 (4)
Запор	45 (13)	1 (< 0,5)	47 (13)	1 (< 0,5)
Протеинурия	45 (13)	11 (3)	27 (8)	4 (1)
Изменение вкуса	41 (11)	0	30 (8)	0
Головная боль	39 (11)	3 (1)	25 (7)	0
Артралгия	36 (10)	3 (1)	18 (5)	1 (< 0,5)
Сухость кожи	36 (10)	0	36 (10)	0
Алопеция	16 (4)	0	117 (33)	0
Зуд	22 (6)	0	46 (13)	0
Боль в конечностях	32 (9)	1 (< 0,5)	36 (10)	3 (1)
Эритема	10 (3)	0	36 (10)	1 (< 0,5)

мой АГ зарегистрировали 145 (40,4 %) больных, принимавших акситиниб, и 103 (29,0 %) пациента, получавших сорафениб. Авторы отметили, что АГ III степени тяжести была выявлена у 55 (15,3 %) больных и 38 (10,7 %) пациентов соответственно. IV степень тяжести АГ зарегистрировали у 1 (0,3 %) пациента в каждой группе. Перерыв в приеме препарата акситиниба из-за АГ отмечен у 46 (12,8 %) больных, снижение дозы – у 16 (4,5 %) пациентов и прекращение приема препарата – у 1 (0,3 %) пациента. Около 50 % больных из группы акситиниба несмотря на АГ III или IV степени тяжести продолжали лечение  $\geq 9$  мес. Неблагоприятные явления, связанные с АГ, диагностированы лишь у менее 1 % больных, получавших

терапию акситинибом. АГ чаще регистрируют на фоне приема акситиниба, чем сорафениба, при этом ассоциированная с приемом акситиниба АГ редко приводит к прекращению лечения или сердечно-сосудистым осложнениям. По мнению авторов, мониторинг АД и корригирующая его терапия позволяют контролировать АГ и проводить длительное противоопухолевое лечение [27].

Таким образом, акситиниб – первый таргетный препарат, продемонстрировавший эффективность в прямом сравнении с другим таргетным препаратом сорафенибом в рамках рандомизированного исследования III фазы AXIS у больных мПКР с прогрессированием на фоне системной терапии 1-й линии.

Таблица 3. Влияние систолического и диастолического АД на ОВ и ВВП в исследуемых группах (AXIS) [26]

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

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 %;  $p = 0,0001$ ). Акситиниб обладает удовлетворительным

профилем токсичности, а высокая частота регистрации АГ, ассоциированной с применением акситиниба, как показывает детальный анализ, является достоверным фактором прогноза эффективности таргетной терапии. Соблюдение рекомендаций по мониторингу АД и коррекции АГ позволяет проводить длительную и эффективную таргетную терапию акситинибом.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- International Agency for Research on Cancer. The GLOBOCAN project: cancer incidence and mortality worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/>
- Злокачественные новообразования в России в 2012 году: заболеваемость

- и смертность. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014.
- Mulders P. Continued progress in treatment of advanced renal cell carcinoma: an update on the role of Sunitinib. *Eur Urol* 2008;Suppl 7: 579–84.

- 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;13:3109–14.
- Hay N., Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR.

- Genes Dev 2004;18:1926–45.
6. Rini B.I., Michaelson M.D., Rosenberg J.E. et al. Antitumor activity and biomarker analysis of sunitinib in patients with bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:3743–8.
  7. Kirchner H., Strumberg D., Bahl A. and Overkam F. Patient-based strategy for systemic treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10(4):585–96.
  8. Patard J.-J. Tyrosine kinase inhibitors in clinical practice: patient selection. *Eur Urol Suppl* 2008;7:601–9.
  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.
  10. Escudier B., Eisen T., Stadler W. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–34.
  11. 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.
  12. 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.
  13. 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.
  14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer [v.2014]. <http://www.nccn.org/>
  15. Ljungberg B., Bensalah K., Bex A. et al. Guidelines on renal cell cancer. European Association of Urology 2014. <http://www.uroweb.org/>
  16. Rini B.I., Rixe O., Bukowski R.M. et al. AG-013736, a multi-target tyrosine kinase receptor inhibitor, demonstrates anti-tumor activity in a phase 2 study of cytokine-refractory, metastatic renal cell cancer (RCC). *J Clin Oncol* 2005;23. Abstr 4509.
  17. Sonpavde G., Hutson T.E., Rini B.I. Axitinib for renal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:741–8.
  18. O'Farrell A.M., Abrams T.J., Yuen H.A. et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 2003;101:3597–605.
  19. 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;2:471–8.
  20. Flaherty K.T. Sorafenib in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:747–52.
  21. 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;8:975–84.
  22. Motzer R.J., De La Motte Rouge T., Harzstark A.L. et al. Axitinib second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): 5-year (yr) overall survival (OS) data from a phase 2 trial. *J Clin Oncol* 2011;29. Abstr 4547.
  23. Tomita Y., Uemura H., Fujimoto H. et al. Key predictive factors of axitinib (AG-013736)-induced proteinuria and efficacy: a Japanese phase II study in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell cancer (mRCC). *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 8). Abstr 902P.
  24. Rini B.I., Wilding G., Hudes G. et al. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4462–8.
  25. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931–9.
  26. 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;14:552–62.
  27. 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* 2014. [Epub ahead of print].