

Современное представление об алгоритме лекарственного лечения и оптимальной последовательности использования таргетных препаратов

Д.А. Носов, Е.А. Ворошилова, М.С. Саяпина

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Мария Сергеевна Саяпина m.sayapina@rambler.ru

Использование таргетных и патогенетически обоснованных лекарственных подходов позволило значительно улучшить результаты терапии больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР). На сегодняшний день ингибиторы VEGF/VEGFR продолжают оставаться основным и наиболее эффективным методом лекарственного лечения больных мПКР, а выбор препарата для терапии первой линии строится с учетом следующих факторов: прогноз заболевания, общесоматическое состояние больного, понимание непосредственных целей терапии, предполагаемой токсичности и переносимости.

У большинства пациентов резистентность к ингибиторам VEGFR развивается в течение 6–11 мес от начала лечения. В основе развития резистентности могут лежать следующие механизмы: активация альтернативных проангиогенных сигнальных путей, активация независимых от ангиогенеза путей прогрессии, изменение фенотипа опухолевых клеток под влиянием микроокружения с формированием их устойчивости к таргетным препаратам, изменение фармакокинетических и фармакодинамических характеристик самого препарата в процессе терапии.

Для преодоления резистентности к VEGFR-ингибиторам существуют 2 возможные опции: а) переход на препарат с другим механизмом действия (ингибитор mTOR, эверолимус), б) переход на более селективный и мощный тирозинкиназный ингибитор (акситиниб), избирательно воздействующий и подавляющий активность тех же мишеней — VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Рецептор) 1–3. По-прежнему недостаточно убедительных данных, свидетельствующих об однозначном преимуществе той или иной последовательности таргетных препаратов: ингибитор VEGFR — ингибитор VEGFR или ингибитор VEGFR — ингибитор mTOR.

При отсутствии надежных биомаркеров для выбора и последовательного использования таргетных препаратов целесообразно учитывать следующие факторы: эффективность и продолжительность терапии ингибиторами VEGFR в первой линии, переносимость и риск развития кумулятивной токсичности, сопутствующие заболевания и общесоматический статус пациента. К сожалению, больные, исходно рефрактерные к ингибиторам VEGFR, остаются резистентными к другим видам доступной терапии. Также необходимо помнить, что у пациентов, получавших 2 и более линий терапии таргетными препаратами в различной последовательности в отдельных случаях возможно повторное успешное использование VEGFR-ингибиторов.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, таргетная терапия, ингибиторы VEGFR, ингибиторы mTOR, механизмы резистентности, последовательность терапии

Current idea of an algorithm for drug treatment and optimal succession of using targeted drugs

D.A. Nosov, E.A. Voroshilova, M.S. Sayapina

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The application of targeted and pathogenetically sound medicational approaches could considerably improve the results of therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma (mRCC). To date, VEGF/VEGFR inhibitors continue to remain a basic and most effective drug treatment in patients with mRCC and the choice of a drug for first-line therapy is based on the following factors: disease prognosis, a patient's general somatic state, and the understanding of immediate therapy goals, anticipated toxicity and tolerability.

Most patients develop resistance to VEGFR inhibitors within 6–11 months after treatment initiation. The basis for resistance development may be the following mechanisms: activation of alternative proangiogenic signaling pathways, that of angiogenesis-independent progression pathways, a microenvironment-induced phenotypic change of tumor cells to form their resistance to targeted drugs, and pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the drug itself during therapy.

To overcome resistance to VEGFR inhibitors, there are 2 possible options: 1) switching to a drug having another mechanism of action (the mTOR inhibitor everolimus); 2) that to a more selective and potent tyrosine kinase inhibitor (axitinib) that selectively affects and suppresses the activity of the same targets — VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) 1–3. As before, there is scanty convincing evidence for unique benefits in a particular succession of targeted drugs: a VEGFR inhibitor — a VEGFR inhibitor or a VEGFR inhibitor — an mTOR inhibitor.

In a number of cases, the succession of prescribing of targeted drugs may be practically determined by clinical criteria, specifically by the possibility of controlling toxic complications that may be typical for VEGFR inhibitors and may accumulate in case of their successive use. It must be also remembered that VEGFR inhibitors may be successfully reused in patients who have received second- or more line therapy with targeted drugs in different succession.

Key words: renal-cell carcinoma, targeted therapy, VEGFR inhibitors, mTOR inhibitors, mechanisms of resistance, succession of therapy

Введение

По темпам прироста онкологической заболеваемости за последние 10 лет в нашей стране почечно-клеточный рак (ПКР) устойчиво занимает одно из ведущих мест. В России в 2009 г. выявлено 18 328 больных со злокачественными новообразованиями почки. Приблизительно 50 % заболевших погибает от генерализации процесса в различные сроки после диагностирования болезни [1, 2].

ПКР – гетерогенное заболевание, представленное несколькими основными гистологическими вариантами: светлоклеточный (до 80 % всех случаев), папиллярный (I и II типа) (10–15 %), хромофобный рак (4–6 %) и рак из собирательных трубочек (< 1 %), каждому из которых свойственны определенные молекулярно-генетические нарушения. Существует также ряд наследственных синдромов, при наличии которых можно говорить о высоком риске развития ПКР: синдром von Hippel – Lindau (VHL), синдром Birt–Hogg–Dube (BHD) и др. [3].

Предполагается, что основным «драйверным» механизмом в развитии светлоклеточных форм ПКР является инактивация гена VHL (делеция, гиперметилирование или миссенс-мутация), которая приводит к потере функции одноименного белка-супрессора (pVHL), что отмечается почти в 100 % случаев наследственного и более чем в 75 % спорадического светлоклеточного рака почки. В нормальных условиях pVHL обеспечивает внутриклеточную регуляцию уровня транскрипционного фактора HIF (фактора, индуцируемого гипоксией), связываясь с ним и вызывая его протеосомную деградацию. Недостаточность VHL-протеина сопровождается внутриклеточной аккумуляцией HIF с последующей активацией ряда генов, вовлеченных в адаптацию к гипоксии и регулирующих процессы ангиогенеза (VEGF, PDGF, TGF- α , EPO). Другим механизмом, ответственным за внутриклеточную регуляцию уровня HIF-1 α , а также процессы пролиферации и апоптоза, является PI3K/Akt/mTOR-сигнальный путь, регуляция которого нарушена в большинстве опухолевых клеток.

До 2005 г. единственным стандартом лекарственного лечения больных метастатическим ПКР (мПКР) являлись различные неспецифические методы иммунотерапевтического воздействия с включением интерферона альфа (ИФН- α) и/или интерлейкина-2 (ИЛ-2), демонстрирующие невысокую общую эффективность [4–6]. По мере развития представления о молекулярных нарушениях при светлоклеточном ПКР в клиническую практику вошли новые таргетные препараты, направленные на подавление активности патологически активированных клеточных сигнальных путей [7, 8]. В настоящее время для клинического использования, помимо иммунотерапии (ИФН- α , ИЛ-2), одобрены 7 таргетных препаратов:

- ингибиторы рецепторов к VEGF (VEGFR): сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб;
- анти-VEGF-моноклональные антитела: бевацизумаб (в комбинации с ИФН);
- ингибиторы mTOR: эверолимус и темсиролимус.

Использование таргетных и патогенетически обоснованных лекарственных подходов позволило значительно улучшить результаты терапии больных мПКР. В среднем время до прогрессирования и медиана общей продолжительности жизни больных мПКР выросли с 7 до 12 мес и с 12 до 24 мес соответственно [9]. В результате таргетная терапия практически вытеснила из клинической практики иммунотерапию, оставив возможность использования ИФН- α лишь в хорошо отобранной группе больных мПКР с благоприятными прогностическими характеристиками при отсутствии у них симптомов болезни и минимальной распространенностью опухолевого процесса [10, 11].

Как известно, популяция больных мПКР гетерогенна по своим прогностическим характеристикам. Существует несколько прогностических моделей, которые позволяют стратифицировать больных мПКР в группы благоприятного, промежуточного и плохого прогноза. До внедрения таргетных препаратов в клиническую практику и в период активного использования иммунотерапевтических подходов основной прогностической моделью являлась модель MSKCC [12]. В настоящее время в отношении пациентов, которым проводится анти-VEGF/VEGFR-терапия, все чаще используется модель, предложенная D. Y. Heng и соавт. в 2010 г. (Database Consortium Model) [9, 13]. В данной модели были выделены 6 независимых неблагоприятных факторов прогноза, которые ассоциировались с низкой продолжительностью жизни больных, получавших таргетную терапию (табл. 1):

- уровень гемоглобина ниже нижней границы нормы (НГН);
- уровень скорректированного кальция крови выше верхней границы нормы (ВГН);

Таблица 1. Прогностическая модель и показатели выживаемости у пациентов с диссеминированным раком почки, получавших таргетную терапию (D. Y. Heng et al.) [9, 13]

Прогноз и факторы риска	Медиана продолжительности жизни, мес	2-летняя выживаемость, %
Благоприятный (нет факторов риска)	43,3	75
Умеренный (1 или 2 фактора)	22,5	53
Плохой (3 и более факторов)	7,8	7

- общее состояние больного по шкале Карновского < 80 %;
- время от постановки диагноза до начала лечения < 1 года;
- уровень нейтрофилов выше ВГН;
- число тромбоцитов выше ВГН.

В зависимости от сочетания этих факторов медиана продолжительности жизни пациентов, включенных в анализ, варьировала от 7 до 43 мес.

Таким образом, с расширением лекарственных возможностей, связанных с появлением новых лекарственных препаратов, ключевыми вопросами на сегодняшний день остаются выбор наиболее эффективного препарата первой линии, выработка менее токсичных режимов применения препаратов, понимание оптимальной последовательности использования лекарственной терапии, а также поиск новых мишеней для противоопухолевого воздействия.

Таргетная терапия первой линии

В соответствии с рекомендациями ESMO и NCCN (National Comprehensive Cancer Network) стандартными препаратами для проведения терапии первой линии являются сунитиниб, пазопаниб, бевацизумаб + ИФН, а также темсиролимус (в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом) [14].

При прямом сравнении таргетных препаратов (сунитиниб, бевацизумаб + ИФН, пазопаниб) с ИФН-α или плацебо в крупных рандомизированных исследованиях было продемонстрировано их явное преимущество перед ИФН, которое проявилось в увеличении

частоты объективных ответов и времени до прогрессирования (табл. 2) [15–19]. Отсутствие достоверных различий в показателях общей выживаемости (ОВ) у пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом объясняется дизайном самих исследований, который предусматривал перевод (cross-over) больных с ИФН (или плацебо) на таргетную терапию в случае прогрессирования болезни, что в итоге и привело к выравниванию показателей ОВ.

Сорафениб также может рассматриваться в качестве возможной терапевтической опции у ранее не леченных больных мПКР. Данный препарат доказал свою эффективность у пациентов с прогрессированием болезни после иммунотерапии в одном из первых (2005 г.) рандомизированных исследований III фазы. Но в другом, менее крупном рандомизированном исследовании II фазы, в котором проводилось прямое сравнение между сорафенибом и ИФН у ранее не леченных больных с благоприятным прогнозом, не удалось убедительно продемонстрировать явное преимущество сорафениба над ИФН в первой линии терапии. Тем не менее об эффективности сорафениба у ранее не леченных больных мПКР говорят результаты отдельных наблюдательных исследований [20–22]. Но с появлением более селективных и мощных ингибиторов VEGFR (акситиниб, тивозаниб), доказавших свое преимущество перед сорафенибом, роль этого препарата в лечении мПКР несколько уменьшилась. В настоящее время сорафениб в основном применяется при лечении пожилых больных с выраженной сопутствующей сердечно-сосудистой патологией

Таблица 2. Эффективность таргетных препаратов в первой линии терапии при мПКР по результатам рандомизированных исследований

Клинические исследования по сравнению препаратов	Фаза	Группа риска, n	Линия терапии	Общий ответ, %	Медиана времени до прогрессирования, мес	Медиана ОВ, мес
Сунитиниб/ИФН [18]	III	Хороший и промежуточный, 750	1-я	47/12	11,5/1; p < 0,00001	26/21; p = 0,051
Бевацизумаб + ИФН / ИФН (AVOREN) [15]	III	Хороший и промежуточный, 649	1-я	31/12	10,4/5,5; p < 0,00001	23/21; p = 0,12
Бевацизумаб + ИФН / ИФН (CALGB) [16]	III	Хороший и промежуточный, 732	1-я	25/13	8,4/4,9; p < 0,00001	18/17; p = 0,69
Пазопаниб/плацебо [19]	III	Хороший и промежуточный, 435	1-я или 2-я (после ИФН)	30/3	11,1/2,8; p < 0,00001	22,9/20,5; p = 0,22
Темсиролимус/ИФН [17]	III	Плохой прогноз, 626	1-я	8/4	5,5/3,1; p < 0,001	10,9/7,3; p = 0,0069
Пазопаниб/сунитиниб (COMPARZ) [24]	III	Хороший и промежуточный, 1110	1-я	31/25	8,4/9,5 Отношение рисков 1,0466	Нет данных

(ишемическая болезнь сердца – ИБС, артериальная гипертензия – АГ, недостаточность кровообращения и др.) или при неэффективности иммунотерапии, которая по-прежнему может использоваться в отношении отдельных больных с благоприятным прогнозом. Другими лекарственными опциями с доказанной эффективностью при прогрессировании на фоне иммунотерапии являются акситиниб, сунитиниб и пазопаниб [14].

Несмотря на относительно широкий спектр противоопухолевых таргетных препаратов, которые сейчас используются для лечения больных мПКР, по-прежнему ощущается недостаток рандомизированных исследований, сравнивающих напрямую их эффективность и переносимость. В одном из немногих клинических исследований (COMPARZ) при прямом сравнении пазопаниба и сунитиниба не выявлено явного преимущества одного препарата перед другим с точки зрения общей эффективности. При этом токсический профиль препаратов, несмотря на схожий механизм их противоопухолевого действия, был различен, что, безусловно, необходимо учитывать при выборе препарата для первой линии терапии [23, 24]. Так, при приеме сунитиниба чаще регистрировалась слабость (63 % против 55 %) и ладонно-подошвенный синдром (50 % против 29 %) (I–IV степени), а на фоне приема пазопаниба достоверно чаще наблюдалось повышение уровня печеночных ферментов – аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) (I–IV степени).

В ходе другого рандомизированного исследования II фазы (RECORD-3) проводилось сравнение между различными вариантами последовательного использования 2 таргетных препаратов с различным механизмом действия – ингибитора mTOR эверолимуса и VEGFR-ингибитора сунитиниба. В 1-й группе в качестве первой линии терапии назначали эверолимус, затем при прогрессировании переходили на сунитиниб, во 2-й группе использовалась обратная последовательность – сунитиниб, далее эверолимус. Результат показал, что в первой линии эверолимус уступает сунитинибу по эффективности, в том числе в подгруппе больных с неблагоприятным прогнозом. Медиана времени без прогрессирования при использовании препаратов в первой линии составила 7,9 мес для эверолимуса и 10,7 мес для сунитиниба. Общее время до прогрессирования также было существенно ниже, если терапию начинали с эверолимуса (последовательность эверолимус – сунитиниб). Медиана продолжительности жизни составила 22,4 мес при последовательности эверолимус – сунитиниб и 32,0 мес при последовательности сунитиниб – эверолимус [25, 26]. Непосредственные и отдаленные результаты данного исследования еще раз подтвердили обоснованность назначения

ингибиторов VEGFR, в частности сунитиниба, в первой линии терапии.

Таким образом, ингибиторы VEGF/VEGFR продолжают оставаться основным методом лекарственного лечения больных мПКР, а выбор препарата для терапии первой линии должен строиться на основе следующих факторов: прогноз и общесоматическое состояние пациента, непосредственные цели терапии (целесообразность максимального уменьшения размеров метастатических очагов, увеличение времени до прогрессирования и продолжительности жизни), предполагаемая токсичность и переносимость с учетом сопутствующих заболеваний (ИБС, АГ, диабет, гепатиты, угроза кровотечений, протеинурия, нефротический синдром и др.), сохранение качества жизни пациента и удобство назначения препаратов.

Механизмы резистентности к ингибиторам VEGFR

У большинства пациентов резистентность к ингибиторам VEGFR развивается в течение 6–11 мес от начала лечения [27]. При этом у 30 % больных наблюдается исходная резистентность (прогрессирование через 3–6 мес после начала лечения) и у 70 % резистентность развивается в более поздние сроки (приобретенная резистентность). В основе развития резистентности могут лежать следующие механизмы:

- активация альтернативных проангиогенных сигнальных путей;
- активация путей прогрессии, которые в меньшей степени зависят от неоангиогенеза;
- влияние микроокружения опухоли на фенотип опухолевых клеток с формированием их устойчивости к таргетным препаратам;
- изменение фармакокинетических/фармакодинамических свойств препарата в процессе терапии и снижение его блокирующей способности по отношению к мишени.

Известно, что существуют альтернативные пути опухолевого неоангиогенеза, которые в меньшей степени зависят от VEGF/VEGFR-сигнального пути, рассматриваемого на данном этапе в качестве основной мишени для таргетной терапии. В экспериментах *in vivo* было показано, что аминопептидаза (N/rAPN), продуцируемая перидитами, также может быть мощным стимулятором неоангиогенеза. Другими регуляторами неоангиогенеза являются фактор роста фибробластов (FGF), плацентарный фактор роста (PIGF) и эндогенные цитокины (ИЛ-6, ИЛ-8), которые могут активировать опухолевый ангиогенез по альтернативному сигнальному пути и, соответственно, служить причиной развития резистентности к ингибиторам VEGFR-1–3 [28–32].

Другое наблюдение свидетельствует о важной роли микроокружения опухоли в формировании резистентности к таргетным препаратам. В одном из исследований

было продемонстрировано, что трансплантированные иммунодефицитным мышам ксенографты кожного метастаза светлоклеточного рака почки после развития резистентности к сунитинибу неожиданно восстанавливают свою чувствительность к препарату. При гистологическом сравнении кожного метастаза до трансплантации с ксенографтами опухоли после трансплантации был отмечен обратимый эпителиально-мезенхимальный переход, что, возможно, явилось причиной формирования резистентности [33, 34]. Подобный феномен обратимой резистентности к VEGFR также описан при реимплантации иммунодефицитным (бестимусным) мышам опухолей, резистентных к сорафенибу.

Еще один возможный механизм развития резистентности к ингибиторам VEGFR в процессе терапии — изменение фармакокинетических и фармакодинамических характеристик самих препаратов. Как правило, это происходит в результате снижения дозы таргетных препаратов ниже оптимальной вследствие нарастания отдельных токсических проявлений либо использования исходно неадекватной с точки зрения противоопухолевого эффекта дозировки без учета индивидуальных особенностей метаболизма (полиморфизма отдельных генов). Данную гипотезу подтверждают результаты клинического исследования, в котором была выявлена прямая зависимость между концентрацией сунитиниба в крови в процессе терапии и его эффективностью [35]. К сожалению, в клинической практике мы пока не можем использовать биомаркеры, которые указывали бы на механизмы исходной или приобретенной резистентности к ингибиторам VEGFR или другим таргетным агентам.

Вторая линия таргетной терапии и оптимальная последовательность назначения таргетных препаратов: ингибиторы VEGFR – ингибиторы VEGFR или ингибиторы VEGFR – ингибиторы mTOR?

Одним из важнейших условий повышения эффективности терапии является назначение таргетных препаратов в оптимальной последовательности с учетом предполагаемых механизмов резистентности и общей переносимости. В случае развития резистентности к VEGFR-ингибиторам существуют 2 возможные опции: 1) переход на препарат с другим механизмом действия (ингибитор mTOR), который воздействует на альтернативные мишени, играющие важную роль в патогенезе опухоли; 2) переход на более селективный и мощный тирозинкиназный ингибитор, избирательно воздействующий и подавляющий активность тех же мишеней, — VEGFR-1–3.

В качестве 2-й линии таргетной терапии после прогрессирования на фоне VEGFR-ингибиторов к использованию рекомендованы эверолимус (ингибитор mTOR) или акситиниб (селективный ингибитор

VEGFR). Также в клинической практике в данной ситуации часто применяются и другие ингибиторы VEGFR — сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, которые не были задействованы в 1-й линии.

Возможность реализации первой опции подтверждается результатами рандомизированного клинического исследования RECORD-1. В ходе исследования проводили сравнение между эверолимусом и плацебо у пациентов, ранее получивших не более 2 линий терапии ингибиторами VEGFR. Медиана времени без прогрессирования составила 4 мес в группе эверолимуса и 1,9 мес в группе плацебо ($p < 0,001$). При этом терапия эверолимусом оказалась эффективной у больных, получавших ранее как одну, так и 2 линии терапии ингибиторами VEGFR, что подтверждается достоверным увеличением медианы времени до прогрессирования в сравнении с плацебо — с 1,9 до 5,4 мес и с 1,8 до 4,0 мес в обеих группах соответственно [36, 37]. Основными видами токсических осложнений I–IV степени являлись инфекции (17%), слабость (7%), стоматиты (4%). Таким образом, ингибиторы mTOR сохраняют свою эффективность после двух линий терапии ингибиторами VEGFR и могут успешно использоваться в случае приобретения полной резистентности к препаратам, блокирующим VEGFR-зависимый сигнальный путь.

Еще одним возможным вариантом в случае прогрессирования болезни на фоне одного из тирозинкиназных ингибиторов VEGFR является переход на другой VEGFR-ингибитор. Отсутствие полной перекрестной резистентности между ингибиторами VEGFR может объясняться более высокими блокирующими способностями одного из препаратов по отношению к основным мишеням (VEGFR), а также наличием дополнительных мишеней (PDGFR, FGFR, Raf, c-MET) и/или лучшей переносимостью препаратов, позволяющей использовать их в оптимальных дозах [38].

С учетом данных фактов отдельными авторами была даже выдвинута гипотеза о целесообразности начала терапии с менее активного («слабого») ингибитора VEGFR с последующим переходом в случае прогрессирования на более мощный VEGFR-ингибитор, который еще может сохранить клиническую эффективность за счет подавления активности того же сигнального пути. Известно, что сорафениб, который является VEGFR-ингибитором первого поколения, обладает меньшей селективностью и требует больших концентраций для подавления активности VEGFR-1–3 в сравнении с сунитинибом [39]. Соответственно предполагалось, что целесообразнее начинать лечение именно с сорафениба, а при прогрессировании переходить на сунитиниб как на резервную опцию. Первоначально данная гипотеза находила свое подтверждение в отдельных работах.

Так, в исследовании F. Porta и соавт. ретроспективно были проанализированы результаты лечения 90 пациентов, перешедших после прогрессирования с сорафениба на сунитиниб, и 99 пациентов, перешедших с сунитиниба на сорафениб. У отдельных больных были отмечены объективные эффекты при смене препаратов, но суммарная выживаемость без прогрессирования на двух линиях терапии оказалась более высокой при использовании последовательности сорафениб – сунитиниб. Авторами был сделан вывод: сунитиниб сохраняет клиническую эффективность после сорафениба, а последовательность сорафениб – сунитиниб предпочтительнее, чем последовательность сунитиниб – сорафениб. Аналогичные результаты были продемонстрированы в другом ретроспективном анализе [40]. Все эти данные потребовали проведения более серьезного с точки зрения доказательности проспективного рандомизированного исследования SWITCH, результаты которого были представлены на ASCO-GU в 2014 г. В данном исследовании проводилось сравнение между двумя последовательностями: сорафениб – сунитиниб и сунитиниб – сорафениб. При оценке общего времени до прогрессирования в отличие от ретроспективных исследований отмечена тенденция в пользу последовательности сунитиниб – сорафениб (14,9 мес против 12,5 мес). В целом результаты данного исследования оказались негативными, поскольку так и не смогли подтвердить предполагаемое преимущество последовательности сорафениб – сунитиниб перед последовательностью сунитиниб – сорафениб [41].

В другом рандомизированном исследовании III фазы AXIS еще раз было показано отсутствие полной перекрестной резистентности при переходе в случае прогрессирования болезни с одного ингибитора VEGFR на другой более мощный и селективный препарат из той же группы. В данном исследовании проводилось прямое сравнение между акситинибом (10 мг/сут) и сорафенибом (800 мг/сут) у 723 пациентов, получавших ранее не более одной линии терапии, в том числе с включением других таргетных препаратов [42]. Большинство больных в качестве первой линии терапии получали сунитиниб. Стратификация пациентов в лечебные группы при рандомизации (акситиниб против сорафениба) проводилась в соответствии с предшествующим лечением. Медиана времени без прогрессирования была существенно выше в группе пациентов, получавших в качестве 2-й линии терапии акситиниб (8,3 мес против 5,7 мес; $p < 0,0001$). Причем улучшение данного показателя наблюдалось как у больных с прогрессированием болезни после терапии сунитинибом, так и после иммунотерапии цитокинами. Основными клинически значимыми видами токсичности (I–IV степени) в группе получавших акситиниб являлись гипертензия (17 %), диарея (11 %)

и слабость (10 %). При приеме сорафениба чаще наблюдались ладонно-подошвенный синдром (17 %), гипертензия (12 %) и диарея (8 %). Особенностью данного исследования был его дизайн, который предусматривал последовательную эскалацию дозы акситиниба с 5 мг 2 раза в день до 7 мг 2 раза в день в течение первых 2 нед терапии и далее до 10 мг 2 раза в день в течение последующих 2 нед при отсутствии токсических осложнений I–IV степени. При анализе факторов, ассоциированных с улучшением показателей ОВ, отмечено, что в случае регистрации эпизодов повышенного диастолического артериального давления – АД (> 90 мм рт. ст.) в течение первых 8 нед после начала терапии медиана продолжительности жизни больных была значительно выше по сравнению с таковой у пациентов, у которых диастолическое АД оставалось в пределах нормы: 20,7 мес против 12,9 мес в группе акситиниба и 20,2 мес против 14,8 мес в группе сорафениба. Данное наблюдение согласуется с результатами предыдущих исследований с другими препаратами (сунитиниб, бевазиумаб + ИФН и тивозаниб), в ходе которых было отмечено, что развитие АГ в течение первых недель терапии отдельными VEGFR/VEGFR-ингибиторами коррелирует с более высокими показателями выживаемости и может являться суррогатным фармакодинамическим маркером эффективности проводимого лечения. При этом коррекция АГ с помощью гипотензивных препаратов не влияла на эффективность акситиниба [43]. Безусловно, необходимо стандартизировать методы и время контроля АД в клинических исследованиях для более четкого понимания его связи с результатами терапии.

Особый интерес представляют результаты рандомизированного исследования III фазы INTORSECT, в котором проводилось прямое сравнение между ингибитором mTOR (темсиролимус) и ингибитором VEGFR (сорафениб) во 2-й линии терапии у больных мПКР с резистентностью к сунитинибу. Время до прогрессирования в обеих группах оказалось сопоставимым (4,2 мес против 3,9 мес в группах темсиролимуса и сорафениба соответственно, $p = 0,19$). При этом ОВ в группе сорафениба оказалась достоверно выше (12,2 против 16,6 мес, $p = 0,014$). Не совсем понятны причины существенного (более 4 мес) преимущества в ОВ при использовании сорафениба во 2-й линии при отсутствии различий во времени до прогрессирования. Существуют предположения, которые пока не имеют научного обоснования, о том, что назначение ингибиторов mTOR может изменять биологические свойства опухоли в сторону ее меньшей чувствительности к последующей терапии ингибиторами VEGFR и приобретения опухоли более агрессивных свойств. Данная гипотеза, безусловно, требует более глубокого изучения в рандомизированных исследованиях. Вероятнее всего, свой

вклад в увеличение продолжительности жизни больных, получавших сорафениб во 2-й линии, внесла последующая терапия. К сожалению, дизайн не предусматривал детального анализа последующих линий лечения, который был возможен лишь у менее 10 % включенных больных [44]. Другим существенным недостатком дизайна данного исследования, которое было инициировано до появления результатов исследования AXIS, являлся выбор сорафениба для проведения терапии в контрольной группе. Как оказалось позднее, сорафениб не самый «сильный» ингибитор VEGFR и уступает по своей эффективности другим препаратам из этой же группы – акситинибу и тивозанибу [42]. Если бы вместо сорафениба использовали другой ингибитор, более селективный и более аффинный к рецепторам VEGF (например, акситиниб), то, возможно, результаты этого исследования были бы несколько иными, а различия в показателях беспродвижения и ОВ еще более значимыми.

Таким образом, исследование INTORSECT так и не смогло дать ответа на очень важный вопрос: можно ли отсутствие различий во времени до прогрессирования между темсиролимусом и сорафенибом у больных с резистентностью к сунитинибу интерпретировать как равную эффективность ингибиторов mTOR и ингибиторов VEGFR во 2-й линии?

В табл. 3 представлены результаты основных рандомизированных клинических исследований III фазы (RECORD-1, AXIS и INTORSECT), в которых таргетные препараты изучались во 2-й линии.

С точки зрения практического использования в ряде случаев последовательность назначения таргетных препаратов может определяться клиническими критериями. При исходной рефрактерности к ингибиторам VEGFR в 1-й линии (прогрессирование в сроки менее

3 мес) опухоль остается рефрактерной независимо от того, какой вариант лечения предлагается во 2-й линии – ингибиторы mTOR или ингибиторы VEGFR [45]. Для этой популяции больных необходим поиск новых противоопухолевых мишеней и разработка новых таргетных подходов (анти-PD1, анти-VEGFR-1–3, идентификация новых мишеней и др.). При приобретенной резистентности определяющим фактором в выборе последующей терапии является возможность контроля токсических осложнений, которые могут быть типичными для ингибиторов VEGFR (гипертензия, слабость, гипотиреоз, ладонно-подошвенный синдром и др.) и могут носить кумулятивный характер в случае их последовательного назначения [46]. При невозможности контроля кумулятивной токсичности I–IV степени во 2-й линии предпочтительным остается назначение ингибиторов mTOR. В какой-то степени выбор ингибитора VEGFR во 2-й линии может быть основан на результате предшествующей терапии ингибиторами VEGFR. Исследование AXIS показало, что наибольший выигрыш как от акситиниба, так и от сорафениба во 2-й линии наблюдался у пациентов, которые получали сунитиниб в 1-й линии относительно продолжительное время (≥ 9 мес) [42]. Но данный параметр не является достаточно надежным, так как в других работах не было выявлено прямой ассоциации между частотой объективного ответа и временем до прогрессирования на фоне 1-й и 2-й линий при последовательном использовании ингибиторов VEGF/VEGFR [47].

Рассуждая о лекарственных возможностях в отношении больных, получивших две линии терапии ингибиторами VEGFR (последовательность ингибитор VEGFR – ингибитор VEGFR), можно предполагать, что назначение ингибиторов mTOR в 3-й линии окажется эффективным. Результаты ранее упомянутого

Таблица 3. Эффективность таргетных препаратов во 2-й линии терапии при мПКР

Клинические исследования по сравнению препаратов	Фаза	Число больных, n (%)	Линия терапии	ОЭ, %	Медиана времени до прогрессирования, мес	Медиана ОВ, мес
Эверолимус/плацебо (RECORD-1) [36]	III	512	2-я (после VEGFR)	1,8/0	4,9/1,9; $p < 0,001$	14,8/14,4; $p = 0,17$
Акситиниб/сорафениб (AXIS) [42]	III	723	2-я (после иммунной или таргетной терапии: сунитиниб, темсиролимус, бевацизумаб + ИФН)	19/9	6,7/4,7; $p < 0,001$	20,1/19,2; $p = 0,37$
AXIS: подгрупповой анализ	–	389 (54)	после сунитиниба	–	4,8/3,4; $p = 0,002$	15,2/16,5; $p = 0,49$
		251 (35)	после цитокинов	–	12,1/6,5; $p < 0,0001$	29,4/27,8; $p = 0,14$
Темсиролимус/сорафениб (INTORSECT) [44]	III	512	2-я (после сунитиниба)	8/8	4,3/3,9; $p = 0,19$	12,3/16,6; $p = 0,01$

исследования RECORD-1 свидетельствуют, что в данной подгруппе больных эверолимус достоверно увеличивал медиану времени до прогрессирования с 1,8 до 4,0 мес в сравнении с плацебо.

В другом ретроспективном анализе было продемонстрировано, что последовательность ингибитор VEGFR – ингибитор VEGFR – ингибитор mTOR является более предпочтительной с точки зрения достижения более высоких показателей ОБ в сравнении с последовательностью ингибитор VEGFR – ингибитор mTOR – ингибитор VEGFR [48]. Из 2065 больных мПКР, получавших таргетную терапию и включенных в общий регистр 23 итальянских онкологических центров, лишь 281 (13 %) пациенту удалось провести 3 линии терапии таргетными препаратами в различной последовательности. Остальные больные (87 %) последующую терапию не получали по различным причинам (низкая доступность препаратов, токсичность, быстрое ухудшение состояния в связи с прогрессированием и др.). Медиана продолжительности жизни пациентов, которые получили 3 линии таргетной терапии в последовательности ингибитор VEGFR – ингибитор VEGFR – ингибитор mTOR, достигла 50 мес в сравнении с 37 мес в группе получивших лечение в другой последовательности: ингибитор VEGFR – ингибитор mTOR – ингибитор VEGFR. В какой-то степени данные результаты согласуются с результатами исследования INTORSECT и гипотезой об изменении биологических свойств опухоли после терапии ингибиторами mTOR. В то же время к этому ретроспективному анализу необходимо относиться с известной долей осторожности, поскольку он основывается на результатах лечения хорошо отобранной группы больных с относительно индолентным течением заболевания, которые в том числе в силу своих относительно благоприятных прогностических характеристик сумели получить 3 линии терапии. Также в работе отсутствуют данные по выживаемости пациентов, получивших всего 1 или 2 линии терапии.

В клинической практике необходимо помнить, что у пациентов, получивших несколько линий терапии таргетными препаратами, возможно повторное назначение VEGFR-ингибиторов как после прогрессирования на фоне ингибиторов mTOR, так и после перерыва в лечении VEGFR-ингибиторами. Данная тактика в 20 % случаев может привести к клиническому эффекту. Предполагается, что в промежутки времени после отмены терапии ингибиторами VEGFR возможна реактивация VEGFR-зависимого сигнального

пути в качестве «драйверного» механизма опухолевой прогрессии, что вновь может сделать опухоль восприимчивой к ингибиторам VEGFR. Хотя данное предположение требует более серьезного экспериментального и клинического подтверждения, предварительные результаты отдельных ретроспективных исследований демонстрируют относительно высокую эффективность сорафениба (до 23 %) в 3-й линии терапии после ингибиторов mTOR, а также возможность достижения объективного эффекта (до 22 %) при повторном назначении сунитиниба после перерыва (> 6 мес) в приеме препарата, связанного либо с токсичностью, либо с прогрессированием болезни [49, 50].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день ингибиторы VEGFR являются основным методом лекарственного воздействия при выборе терапии 1-й линии в отношении больных мПКР. Более высокая селективность и ингибирующая способность акситиниба трансформируется в более высокую клиническую эффективность при его назначении во 2-й линии после цитокинов или других VEGFR-ингибиторов первого поколения. По-прежнему недостаточно убедительных данных, свидетельствующих об однозначном преимуществе какой-либо из рассматриваемых последовательностей таргетных препаратов: ингибитор VEGFR – ингибитор VEGFR или ингибитор VEGFR – ингибитор mTOR. Неоднозначные результаты исследования INTORSECT (сорафениб против темсиrolимуса) указывают на необходимость проведения дополнительных проспективных клинических исследований, напрямую сравнивающих новые более селективные VEGFR-ингибиторы и ингибиторы mTOR между собой во 2-й и последующих линиях таргетной терапии. При отсутствии надежных биомаркеров для выбора и последовательного использования таргетных препаратов целесообразно учитывать следующие факторы: эффективность и продолжительность терапии ингибиторами VEGFR в 1-й линии, переносимость и риск развития кумулятивной токсичности, сопутствующие заболевания и общесоматический статус пациента.

К сожалению, больные, исходно рефрактерные к ингибиторам VEGFR, остаются резистентными к другим видам доступной терапии. В связи с этим необходимы проведение дальнейших исследований и разработка новых методов и клинических подходов для решения данной проблемы (анти-PD1, анти-VEGFR-1–3, идентификация новых мишеней и др.).

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость

и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2011.

2. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics. CA Cancer

- J Clin 2011;61(2): 69–90.
3. Schwarzberg A.B., Michaelson M.D. Renal Cell Carcinoma. In: Harrison's Manual of Oncology. Bruce A. Chabner, Thomas J. Lynch, Jr., Dan L. Longo. 2007.
 4. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A. et al. Interferon- α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289–96.
 5. Coppin C., Porzolt F., Awa A. et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD001425.
 6. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Yang J.C. et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;21(85):622–32.
 7. Patel P.H., Chadalavada R.S., Chaganti R.S. et al. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006;12(24):7215–20.
 8. Yang J.C., Haworth L., Sherry R.M. et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349(5):427–34.
 9. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a populationbased study. *Lancet Oncol* 2013;14(2):141–8.
 10. Носов Д.А., Ворошилова Е.А., Саяпина М.С. Иммуноterapia при метастатическом раке почки: ее роль на современном этапе и перспективы клинического использования. *Онкоурология* 2013;3: 37–42.
 11. Coppin C., Porzolt F., Awa A. et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD001425.
 12. Interferon- α and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet* 1999;353(9146):14–7.
 13. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from alarge, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5794–9.
 14. National Comprehensive Cancer Network, Inc. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Kidney Cancer, V.2. 2012. <http://www.nccn.org>. Accessed March 5, 2012.
 15. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon α -2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370(9605):2103–11.
 16. Rini B., Halabi S., Rosenberg J. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon α versus interferon α monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010;28:2137–43.
 17. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon α , or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271–81.
 18. Motzer R.J., Hutson T., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon α in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3584–90.
 19. 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.
 20. Escudier B., Szczylik C., Hutson T.E. et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon α -2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1280–9.
 21. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125–34.
 22. Bellmunt J., Negrier S., Escudier B. et al. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;69(1):64–72.
 23. 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.
 24. Motzer R.J., Hutson T.E., Reeves J. et al. Randomized open-label phase III trial of pazopanib versus sunitinib in first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC): Results of the COMPARZ trial. 2012 ESMO Congress. Abstract LBA8. Presented October 1, 2012.
 25. Knox J.J., Kay A.C., Schiff E. et al. First-line everolimus followed by second-line sunitinib versus the opposite treatment sequence in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (abstract). *J Clin Oncol* 2010(29):15. Abstr TPS232.
 26. www.ClinicalTrials.gov. A phase III randomized sequential open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib followed by sunitinib versus sunitinib followed by sorafenib in the treatment of first-line advanced/metastatic renal cell carcinoma. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00732914>. Identifier:NCT00732914
 27. Oudard S., Ravaud A., Escudier B. Sequencing of therapeutic agents in the treatment of advanced renal cell carcinoma: focus on mechanism of action. *Ann Urol* 2010;1:19–27.
 28. Huang D., Ding Y., Zhou M. et al. Interleukin-8 mediates resistance to antiangiogenic agent sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2010;70:1063–71.
 29. Liu Y., Tran H.T., Lin Y. et al. Plasma cytokine and angiogenic factors predictive of clinical benefit and prognosis in patients with advanced or metastatic renal cell cancer treated in phase III trials of pazopanib. *J Clin Oncol (ASCO Annual Meeting Abstracts)* 2011;29:Abstr 334.
 30. Finke J., Ko J., Rini B. et al. MDSC as a mechanism of tumor escape from sunitinib mediated anti-angiogenic therapy. *Int Immunopharmacol* 2011;11:856–61.
 31. Korc M., Friesel R.E. The role of fibroblast growth factors in tumor growth. *Curr Cancer Drug Targets* 2009;9:639–51.
 32. Rini B.I., Atkins M.B. Resistance to targeted therapy in renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2009;10:992–1000.
 33. Hammers H.J., Verheul H.M., Salumbides B. et al. Reversible epithelial to mesenchymal transition and acquired resistance to sunitinib in patients with renal cell carcinoma: evidence from a xenograft study. *Mol Cancer Ther* 2010;9:1525–35.
 34. Zhang L., Bhasin M., Schor-Bardach R. et al. Resistance of renal cell carcinoma to sorafenib is mediated by potentially reversible gene expression. *PLoS One* 2011; 6:e19144.
 35. 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(2):357–71.
 36. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116(18): 4256–65.
 37. www.ClinicalTrials.gov. An open-label, multicenter phase II study to examine the efficacy and safety of everolimus as second-line therapy in the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma - RECORD-4. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01491672>. Identifier: NCT01491672.
 38. Karaman M.W., Herrgard S., Treiber D.K. et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol* 2008;26(1):127–32.
 39. Hutson T.E., Figlin R.A. Novel therapeutics for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115(10 suppl): 2361–7.
 40. Stenner F., Chastonay R., Liewen H. et al. A pooled analysis of sequential therapies with sorafenib and sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. *Oncology* 2012;82(6):333–40.
 41. Michel S.M., Vervenne W., de Santis M. et al. SWITCH: A randomized sequential open-label study to evaluate efficacy and safety of sorafenib (SO)/sunitinib (SU) versus SU/SO

- in the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC). *J Clin Oncol* 2014;32(suppl 4):abstr 393.
42. 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.
43. Rini B.I., Cohen D.P., Lu D.R. et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:763–73.
44. Hutson T.E., Escudier B., Esteban E. et al. Temsirolimus vs sorafenib as second line therapy in metastatic renal cell carcinoma: results from the INTORSECT trial. *Ann Oncol Suppl (Proc. ESMO) 2012*, abstr LBA 22.
45. Zama I.N., Hutson T.E., Elson P. et al. Sunitinib rechallenge in metastatic renal cell carcinoma patients. *Cancer* 2010;116 (23): 5400–6.
46. Di Lorenzo G., Autorino R., Bruni G. et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol* 2009;20(9):1535–42.
47. Al-Marrawi M.Y., Rini B.I., Harshman L.C. et al. The association of clinical outcome to first-line VEGF-targeted therapy with clinical outcome to second-line VEGF-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma patients. *Target Oncol* 2013;Jan 9. [Epub ahead of print].
48. Iacovelli R., Carten G., Sternberg C. et al. Clinical outcomes in patients receiving three lines of targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma: Results from a large patient cohort. *Eur J Cancer* 2013;49: 2134–42.
49. Di Lorenzo G., Buonerba C., Federico P. et al. Third-line sorafenib after sequential therapy with sunitinib and mTOR inhibitors in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2010;58(6):906–11.
50. Rini B.I., Wood L.S., Elson P. et al. A phase II study of intermittent sunitinib (S) in previously untreated patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *ASCO Meeting Abstracts* 2013;31: 4515.