

Применение сунитиниба в реальной клинической практике у больных метастатическим раком почки

Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко, А.С. Калпинский

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

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

Ежегодно в мире регистрируют более 200 тыс. новых больных почечно-клеточным раком (ПКР). У 25 % первичных больных при обследовании диагностируют метастатический ПКР (мПКР) и у 20–40 % больных после радикально выполненного хирургического вмешательства в последующем диагностируют прогрессирование заболевания с появлением метастазов. Ингибиторы тирозинкиназ продемонстрировали эффективность в лечении мПКР в рандомизированных исследованиях. Клинические исследования проводят на тщательно отобранной популяции пациентов, как правило, это больные светлоклеточным ПКР, без метастазов в головном мозге и с хорошим соматическим статусом. В реальной клинической практике популяция больных мПКР более гетерогенна, встречаются пациенты с несветлоклеточными вариантами мПКР, метастазами в головном мозге и с соматическим статусом по шкале ECOG > 1, в связи с чем возникает вопрос об эффективности и целесообразности применения таргетных препаратов в этих группах больных.

В статье представлены данные проведенных клинических исследований с применением сунитиниба с расширенными критериями включения и нерандомизированных исследований, в которых доказана клиническая эффективность сунитиниба у больных с неблагоприятным прогнозом течения заболевания, несветлоклеточными вариантами мПКР, метастазами в головном мозге и у пожилых пациентов. Несмотря на меньшие показатели частоты объективных ответов, выживаемость без прогрессирования у данной категории больных по сравнению с пациентами со светлоклеточным мПКР оказалась сопоставимой.

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

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-14-20

Use of sunitinib in patients with metastatic kidney cancer in real clinical practice

B. Ya. Alekseev, K. M. Nyushko, A. S. Kalpinsky

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3, Second Botkinsky Passage, Moscow 125284, Russia

Over 200,000 new cases of renal-cell carcinoma (RCC) are notified worldwide every year. Examinations diagnose metastatic RCC (mRCC) in 25 % of primary patients; and after radical surgery 20–40 % of the patients are further diagnosed with disease progression and metastases. Randomized trials have demonstrated the efficacy of tyrosine kinase inhibitors in treating mRCC. Clinical trials are conducted on a carefully selected population of patients; the latter have generally clear-cell RCC without brain metastases and a good somatic status. In real clinical practice, the population of patients with mRCC is more heterogeneous; there are patients with non-clear cell mRCC, brain metastases, and an ECOG somatic status > 1; this raises the question as to whether it is effective and appropriate to use target agents in these patient groups.

The paper gives the data of performed clinical trials using sunitinib with expanded inclusion criteria and those of non-randomized trials that have proven the clinical efficacy of the drug in patients with a poor prognosis, non-clear cell mRCC, and brain metastases, as well as in the elderly. Despite lower objective response rates, the progression-free survival rates in this category of patients have proven to be comparable to those in patients with clear cell mRCC.

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

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает одно из ведущих мест в мире по заболеваемости среди злокачественных новообразований мочеполовой системы, в 2012 г. зарегистрировано более 337 тыс. первичных больных ПКР и 143 369 пациентов погибло от этого заболевания [1].

В России в 2014 г. зарегистрировано 22 234 новых случая заболевания ПКР, что составило 3,92 %

в структуре онкологической заболеваемости. По темпам прироста заболеваемости за последние 10 лет ПКР по-прежнему занимает одно из ведущих мест (29,39 %). Абсолютное число умерших от ПКР в России в 2014 г. составило 8430, причем в последние 3 года впервые отмечен спад смертности на 7,08 %, который, вероятно, обусловлен ранней диагности-

кой и улучшением лечения поздних стадий заболевания [2].

Прогноз заболевания больных метастатическим ПКР (мПКР) значительно улучшился с появлением таргетных препаратов. Опыт применения таргетных препаратов продемонстрировал уникальные результаты в исследованиях III фазы: увеличение выживаемости без прогрессирования, а также общей выживаемости (ОВ) больных мПКР при умеренно выраженной токсичности. Однако большинство клинических исследований были проведены на тщательно отобранной популяции пациентов с преимущественно светлоклеточными вариантами мПКР, без метастазов в головном мозге и с соматическим статусом по шкале ECOG 0–1. В связи с тем, что в рутинной практике часто наблюдаются больные с несветлоклеточными вариантами ПКР, метастазами в головном мозге и с соматическим статусом по шкале ECOG > 1, возникают вопросы об эффективности и целесообразности применения таргетных препаратов в этой группе пациентов.

Более 85 % больных мПКР — это больные светлоклеточным мПКР, у многих из них выявляется мутация гена *von Hippel-Lindau* (VHL) и активирован патогенетический путь, ассоциированный с фактором, индуцированным гипоксией HIF (Hypoxia-Inducible Factor) и сосудисто-эндотелиальным фактором роста VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), при которых эффективно применение таргетной терапии. При несветлоклеточных вариантах мПКР, мутации гена *VHL* обычно не обнаруживают, однако гиперэкспрессия рецепторов VEGF и/или их лигандов у больных папиллярным и хромофобным мПКР, как правило, выявляют. Кроме того, у больных хромофобным мПКР обнаруживают избыточную экспрессию киназы KIT, а у больных папиллярным раком — мутации *c-Met* (наследственный папиллярный ПКР 1-го типа) и мутации фумаратгидратазы (папиллярный ПКР 2-го типа). Эти изменения в конечном итоге также приводят к накоплению фактора, индуцируемого гипоксией и в результате ведущего к избыточной экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF и тромбоцитарного фактора роста (PDGF), рецепторы которых являются мишенями для большинства таргетных препаратов и в частности для сунитиниба, в связи с чем применение таргетной терапии у данной группы больных также активно изучается [3].

T.K. Choueiri и соавт. одни из первых опубликовали статью, посвященную изучению роли ингибиторов тирозинкиназ сунитиниба и сорафениба у больных папиллярным и хромофобным вариантами мПКР. В многоцентровое исследование включили 53 больных мПКР, причем метастатическое поражение более чем 2 областей выявили у 16 (30 %) из 53 больных, и 33 (62 %) пациента получили предшествующую те-

рапию (цитотикины — 49 %, химиотерапию — 23 %, бевацизумаб — 4 % и гормональную терапию — 1 %). Папиллярный мПКР диагностировали у 41 (77 %) пациента и у 12 (23 %) — хромофобный мПКР. Сунитиниб получили 20 (38 %) больных и сорафениб — 33 (62 %) пациента. По данным авторов, общая частота объективных ответов составила 10 %, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ включенных больных — 8,6 и 19,6 мес соответственно. Показатели частоты объективных ответов и ВБП оказались больше и продолжительнее в группе больных хромофобным мПКР (25 % и 10,6 мес), чем в группе с папиллярным вариантом мПКР (4,8 % и 7,6 мес). На фоне лечения сунитинибом частота объективных ответов составила 15 % против 6 % в группе пациентов, получавших сорафениб. ВБП также оказалась более продолжительной у больных, получавших сунитиниб, чем у получавших сорафениб (11,9 мес против 5,1 мес, $p = 0,002$). Несмотря на невысокую частоту объективных ответов, в заключении авторы сделали выводы об эффективности применения сунитиниба у больных хромофобным и папиллярным вариантами мПКР [4, 5].

J.-L. Lee и соавт. провели рандомизированное исследование II фазы по изучению эффективности таргетной терапии сунитинибом у больных несветлоклеточными вариантами мПКР. В исследование не включали больных раком собирательных трубочек и больных с наличием опухолей с саркоматоидным компонентом без четко идентифицируемых вариантов мПКР. Пациенты получали сунитиниб в стандартной дозировке 50 мг в день, в режиме 4 нед лечения и 2 нед перерыва. У 24 (77 %) из 31 включенного больного в анамнезе была нефрэктомия. Согласно критериям MSKCC (Memorial Sloan – Kettering Cancer Center – Мемориал Слоан-Кеттеринг онкологический центр) неблагоприятный прогноз зарегистрировали у 8 (26 %) пациентов и промежуточный прогноз — у 14 (45 %). Папиллярный мПКР выявили у 22 (71 %) пациентов, хромофобный мПКР — у 3 (10 %). Частичный ответ зарегистрировали у 11 (36 %) пациентов и стабилизацию опухолевого процесса — еще у 17 (55 %). Средняя продолжительность ответа составила — 12,7 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 6,3–19,1), а медиана ВБП — 6,4 мес (95 % ДИ 4,2–8,6). Медиана времени наблюдения составила 18,7 мес (95 % ДИ 13,7–23,7), а медиана ОВ — 25,6 мес (95 % ДИ 8,4–42,9). Профиль токсичности препарата был таким же, как в предыдущих исследованиях [3].

Группа исследователей во главе с V. Kunene провели ретроспективный анализ результатов лечения 23 пациентов мПКР с саркоматоидным компонентом, которые получили таргетную терапию сунитинибом. Авторы оценили ОВ, ВБП и частоту объективных ответов, а также изучили влияние на клинический исход функционального статуса, прогностической группы

риска и доли саркоматоидного компонента. Медиана ОВ составила 15,7 мес (95 % ДИ 5,0–21,2). Медиана ВВП составила 5,7 мес (95 % ДИ, 3,2–12,6). Объективный ответ зарегистрировали у 7 (30 %) пациентов, стабилизацию заболевания – у 5 (22 %) и прогрессирование заболевания – у 11 (48 %) больных. Медиана ОВ 13 (56,5 %) больных с функциональным статусом 0–1 составила 20,9 мес (95 % ДИ, 9,7–63,3), тогда как медиана ОВ 10 (43,5 %) пациентов с функциональным статусом 2–3 составила 5,0 мес (95 % ДИ 1,1–16,5). Объективный ответ наблюдали только у 13 (56,5 %) больных с функциональным статусом 0–1. Группы прогноза по критериям Heng и процент саркоматоидного компонента не оказывали влияния на исходы лечения. Сунитиниб продемонстрировал эффективность у больных мПКР с саркоматоидной дифференцировкой, особенно у пациентов с хорошим функциональным статусом. Авторы сделали выводы, что правильный отбор пациентов и рискадаптированная терапия остаются важным направлением у данной группы больных [6].

В 2016 г. А. Armstrong и соавт. опубликовали заключительные результаты международного рандомизированного исследования ASPEN, в котором оценили эффективность таргетной терапии препаратами эверолимус или сунитиниб у больных несветлоклеточными вариантами мПКР. В исследование включили больных всех групп риска по MSKCC, которым не проводили ранее системной терапии. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 и стратифицировали в зависимости от гистологического варианта опухоли и групп риска. В период с сентября 2010 по октябрь 2013 г. в исследование включили 108 пациентов из 17 центров и 3 стран, 57 больных рандомизировали в группу эверолимуса и 51 пациента – в группу сунитиниба. Больные получали терапию в стандартных дозировках и режиме. Средний возраст больных составил 63 года, в исследовании преобладали мужчины (75 %). У 66 % пациентов верифицировали папиллярный вариант мПКР, у 15 % – хромофобный мПКР и у 19 % – неклассифицируемые варианты мПКР. В исследовании преобладали больные с благоприятным (27 %) и промежуточным (59 %) прогнозом по критериям MSKCC. На момент закрытия исследования в декабре 2014 г. зарегистрировали 87 случаев прогрессирования опухолевого процесса, 53 случая смерти и 2 пациента продолжали лечение. Лечение сунитинибом привело к увеличению ВВП по сравнению с эверолимусом (8,3 мес (80 % ДИ 5,8–11,4) против 5,6 мес (5,5–6,0), $p = 0,16$). Сунитиниб улучшал ВВП в группах благоприятного и промежуточного прогноза по MSKCC, а также у больных папиллярным и неклассифицируемым вариантами мПКР, в то время как эверолимус увеличивал показатели ВВП в группе неблагоприятного прогноза и у пациентов с хромофобным вариантом мПКР (табл. 1). Про-

филь токсичности препаратов был ожидаемым, наиболее распространенными побочными эффектами III–IV степени тяжести были гипертония – 12 (24 %) из 51 пациента в группе сунитиниба против 1 (2 %) из 57 пациентов в группе эверолимуса, инфекция – 6 (12 %) против 4 (7 %), диарея – 4 (10 %) против 1 (2 %), пневмонит – 0 против 5 (9 %), стоматит – 0 против 5 (9 %), и ладонно-подошвенный синдром – 4 (8 %) против 0). В заключение авторы отметили, что у пациентов с несветлоклеточными вариантами мПКР сунитиниб улучшал ВВП по сравнению с эверолимусом, однако ввиду неоднородности этой группы больных необходимо проведение исследований, учитывающих генетические, гистологические и прогностические факторы [7].

В стандартной клинической практике большая часть больных мПКР относится к группе благоприятного и промежуточного прогноза согласно критериям MSKCC, но, тем не менее, 15–20 % пациентов – это группа неблагоприятного прогноза. Несмотря на улучшение результатов лечения при применении таргетной терапии, эта категория пациентов остается трудно поддающейся лечению группой больных с показателями ОВ менее 1 года. Согласно данным рандомизированного исследования в настоящее время единственным препаратом, рекомендуемым в качестве препарата первой линии, является темсиrolimus, однако также существуют данные нерандомизированных исследований, в которых продемонстрирована эффективность сунитиниба в данной группе больных [8].

Так, J.-L. Lee и соавт. в исследование включили 88 больных мПКР неблагоприятного прогноза. Светлоклеточный мПКР диагностировали у 71 (81 %) больного. Нефрэктомия в анамнезе зарегистрирована у 52 (59 %) пациентов. Сунитиниб получили 76 (86 %) больных, сорафениб – 10 (11 %). У 19 (22 %) из 85 пациентов с наличием измеряемых очагов зарегистрировали объективный ответ, причем в группе сунитиниба частота объективных ответов была выше (16 %), чем в группе сорафениба (3 %). Таким образом, контроля над заболеванием достигли у 49 (56 %) больных. Медиана времени наблюдения в исследовании составила 29,6 мес, медиана времени до прогрессирования – 5 мес (95 % ДИ 3,5–6,5), а медиана ОВ – 9,3 мес (95 % ДИ 7,1–11,5). Независимыми прогностическими факторами, оказывавшими влияние на ОВ, были нейтрофилез, наличие костных метастазов и метастазов в лимфатических узлах, в то время как фактор наличия нефрэктомии в анамнезе не оказывал влияния. В заключение авторы отметили, что ингибиторы тирозинкиназы, и в частности сунитиниб, эффективны и хорошо переносятся больными мПКР с неблагоприятными факторами прогноза [9].

В настоящее время в литературе представлен ряд работ, в которых к неблагоприятным факторам мПКР относят наличие метастазов в печени и костях скелета.

Таблица 1. Результаты международного рандомизированного исследования ASPEN [7]

Показатель	Эверолимус (n = 57)	Сунитиниб (n = 51)	Отношение рисков (80 % ДИ)	p
Медиана ВВП (80 % ДИ), мес	5,6 (5,5–6,0)	8,3 (5,8–11,1)	1,41 (1,03–1,92)	0,16
Гистологические варианты ПКР				
Папиллярный	5,5	8,1	1,52 (1,05–2,20)	–
Хромофобный	11,4	5,5	0,71 (0,31–1,65)	–
Неклассифицированный	5,6	11,5	2,55 (1,01–6,45)	–
Группа риска				
Благоприятный	5,7	14,0	3,07 (1,51–6,28)	–
Промежуточный	4,9	6,5	1,38 (0,96–2,00)	–
Неблагоприятный	6,1	4,0	0,21 (0,06–0,69)	–
Медиана ОВ (95 % ДИ), мес	13,2	31,5	1,17 (0,65–2,14)	0,60
Частота объективного ответа, %	5	4	–	–
Полный ответ + частичный ответ, %	12	31	–	–
Стабилизация, %	67	61	–	–
Прогрессирование, %	16	4	–	–
Нежелательные явления > III степени тяжести, связанные с лечением, %	47	65	–	–

Так, в ретроспективном исследовании, в которое в период с января 2005 по декабрь 2008 г. включили 139 больных мПКР, изучили влияние локализации метастазов на эффективность терапии сунитинибом. Авторы изучали влияние следующих факторов: наличие метастазов в печени, в костях, в легких и/или лимфатических узлах, интервал от нефрэктомии до начала системной терапии > 12 мес, уровень скорректированного кальция в сыворотке крови > 10 мг/дл, более 1 органа с метастатическим поражением, уровень лактатдегидрогеназы более 1,5 нормальных значений, общее состояние больного по шкале ECOG \geq 1, уровень тромбоцитов > 400,000/мм³ и нейтрофилов > 4,500/мм³. Медиана времени наблюдения составила 36,7 мес. Частота ответа составила 49 %, медиана ВВП – 12 мес, а медиана ОВ – 26 мес. При сравнительном анализе у больных с костными метастазами мПКР зарегистрировали меньшую частоту ответов на терапию (37 %), худшие показатели медианы ВВП (7 мес) и ОВ (18 мес) по сравнению с больными мПКР, у которых не было костных метастазов, у них частота ответов составила 55 %, медиана ВВП – 18 мес ($p < 0,0001$) и медиана ОВ – 38 мес ($p = 0,0001$). При многофакторном анализе наличие костных метастазов было главной независимой переменной, связанной с плохой ВВП ($p < 0,003$) и ОВ ($p = 0,04$). У па-

циентов с наличием только метастазов в легких и/или метастазов в лимфатических узлах наблюдали наибольшую частоту ответов (60 %), лучшие показатели медианы ВВП (19 мес против 11 мес; $p = 0,011$) и более продолжительную медиану ОВ (21 мес против еще не достигнутых значений; $p = 0,026$). При многофакторном анализе наличие метастазов в легких и/или лимфатических узлах было независимым фактором, связанным с самыми продолжительными показателями ВВП и ОВ ($p = 0,04$). Наличие метастазов в печени не оказывало влияние на медиану ВВП (11 мес против 12 мес; $p = 0,398$) и ОВ (19 мес против 26 мес; $p = 0,213$). Таким образом, по данным авторов, наличие метастазов в костях у больных мПКР, получающих таргетную терапию сунитинибом, ассоциировано с неблагоприятными показателями частоты ответов, ОВ и ВВП [10].

Наиболее крупное исследование, в котором подтвердили эффективность использования таргетных препаратов у больных в различных группах прогноза, стало исследование сунитиниба с расширенными критериями включения, приближенными к реальным показателям в популяции больных мПКР. В исследование включили больных, не подходящих по критериям включения в предыдущие рандомизированные клинические исследования, а также пациентов

Таблица 2. Характеристика больных в исследовании сунитиниба с расширенными критериями включения [13]

Характеристики	Сунитиниб (n = 4543)
Возраст, медиана (ИКР), лет	59,0 (19,0–89,0)
Возраст > 65 лет, n (%)	1485 (33)
Мужчины/женщины, n (%)	3364/1179 (74/26)
ECOG статус, n (%)	
0	1868 (41)
1	1949 (43)
2	547 (12)
3	80 (2)
4	7 (<1)
Гистологический вариант, n (%)	
Светлоклеточный	4010 (88)
Несветлоклеточный	532 (12)
Нефрэктомия в анамнезе, n (%)	4044 (89)
Органы с метастазами, n (%)	
Легкие	3469 (76)
Лимфатические узлы	2333 (51)
Кости	1593 (35)
Печень	1236 (27)
Головной мозг	338 (7)
Предшествующая системная терапия, n (%)	
Антиангиогенная	440 (10)
Цитокиновая	3096 (68)
Модифицированная группа риска по критериям MSKCC, n (%)	
Благоприятный	915 (20)
Промежуточный	1495 (33)
Неблагоприятный	1177 (26)
Группы риска согласно прогностической модели IMDC, n (%)	
Благоприятный	988 (22)
Промежуточный	2188 (48)
Неблагоприятный	889 (20)

из стран, где сунитиниб еще не был одобрен для лечения мПКР. Согласно дизайну исследования включали больных с гистологически подтвержденным мПКР, с предшествующей цитокиновой терапией или без нее, также включали больных с неблагоприятным прогно-

зом, возрастом старше 65 лет, с несветлоклеточными вариантами мПКР, бессимптомными метастазами в головном мозге и пациентов с соматическим статусом по шкале ECOG < 2. Сунитиниб применяли в стандартном режиме, перорально, по 50 мг ежедневно в течение 4 нед, затем перерыв – 2 нед [11–13].

С июня 2005 по декабрь 2007 г. в 52 странах мира в исследование включили 4577 больных. Анализ выполнили по результатам лечения 4543 больных мПКР, получивших не менее одной дозы сунитиниба. Популяцию больных составили 1485 (33 %) пациентов старше 65 лет, 338 (7 %) с метастазами в головном мозге, 634 (14 %) с соматическим статусом по шкале ECOG > 2 и 532 (12 %) с несветлоклеточными вариантами мПКР (табл. 2). Около 26 % больных относились к группе неблагоприятного прогноза согласно критериям MSKCC. Медиана полученных курсов лечения составила 6 (1–57) с медианой продолжительности лечения 7,5 мес (95 % ДИ 6,9–7,8). Медиана времени наблюдения составила 13,6 мес (1–71,3) и была одинаковой для больных, которые ранее получали и не получали цитокиновую терапию. На момент проведения заключительного анализа 4298 (95 %) больных завершили лечение, из них 39 % больных прекратили лечение в связи с неэффективностью проводимой терапии, 21 % пациентов – по причине смерти, 16 % – в связи с возникновением серьезных побочных эффектов, 9 % больных отзывали согласие и 3 % пациентов выбыли из поля зрения в период наблюдения [13].

В анализ эффективности терапии включили 4219 больных мПКР, объективный ответ зарегистрировали у 16 % больных (95 % ДИ 15–17), причем у 63 (1 %) – полный ответ на лечение и у 597 (14 %) больных – частичный ответ. Показатели частоты объективных ответов в группах пациентов с предшествующей цитокиновой терапией и больных без предшествующей цитокиновой терапии, а также в группе пациентов старше и моложе 65 лет оказались сопоставимы (табл. 3). В целом 49 % пациентов потребовалось снижение дозировки сунитиниба. Дозу уменьшили до 37,5 мг/сут 34 % пациентов, до 25 мг/сутки – 15 %, а 1,5 мг/сут – 1 % пациентов. Семьдесят пациентов (2 %) получили терапию в дозе 37,5 мг/сут без перерывов. Снижение дозировок сунитиниба более часто отмечено у больных, ранее получавших терапию цитокинами, по сравнению с теми, кто ранее не получал цитокины (51 % против 47 %).

Частота объективных ответов в группе с метастазами в головном мозге составила 9 %, в группе с соматическим статусом по шкале ECOG > 2–5 %, с несветлоклеточными вариантами мПКР – 8 % и в группе пациентов старше 65 лет – 14 %. Стабилизацию опухолевого процесса в течение не менее 3 мес в общей популяции больных наблюдали у 45 % больных. Частота стабилизации опухолевого процесса в группах

Таблица 3. Оценка ответа на проводимое лечение в исследовании сунитиниба с расширенными критериями включения согласно критериям RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) [13]

Показатель	Все больные (n = 4219)	Предшествующая цитокиновая терапия		Значение				
		Да (n = 2907)	Нет (n = 1312)	Возраст > 65 лет (n = 1386)	Возраст < 65 лет (n = 2833)	ECOG ≥ 2 (n = 587)	Несветлоклеточные мПКР (n = 505)	Мета-стазы в головном мозге (n = 324)
Число больных	3353	2343	1010	1030	2323	300	379	215
Объективный ответ, n (%)	660 (16)	444 (15)	216 (16)	195 (14)	465 (16)	32 (5)	42 (8)	30 (9)
Полные ответы, n (%)	63 (1)	34 (1)	29 (2)	8 (1)	55 (2)	1 (<1)	4 (1)	3 (1)
Частичные ответы, n (%)	597 (14)	410 (14)	187 (14)	187 (13)	410 (14)	31 (5)	38 (8)	27 (8)
Стабилизация ≥ 3 мес., n (%)	1893 (45)	1347 (46)	546 (42)	596 (43)	1297 (46)	149 (25)	217 (43)	107 (33)
Прогрессирование или стабилизация ≤ 3 мес, n (%)	800 (19)	552 (19)	248 (19)	239 (17)	561 (20)	119 (20)	120 (24)	78 (24)
Клиническая эффективность, n (%)	2553 (61)	1791 (62)	762 (58)	791 (57)	1762 (62)	181 (31)	259 (51)	137 (42)

больных старше 65 лет и с несветлоклеточными вариантами ПКР были схожи с показателями в общей популяции исследуемых больных, в то время как частота стабилизации в группе пациентов с метастазами в головном мозге и с плохим соматическим статусом оказались ниже, чем в общей популяции (табл. 3) [13].

Медиана ВБП в общей популяции исследуемых больных составила 9,4 мес (95 % ДИ 8,8–10,0) и медиана ОВ – 18,7 мес (95 % ДИ 17,5–19,5) с незначительными различиями в группах больных с предшествующей цитокиновой терапией и без нее. Показатели ВБП и ОВ у больных старше 65 лет (10,1 и 18,1 мес соответственно) сопоставимы с общей популяцией исследуемых больных и отличались в остальных группах. Наименьшие показатели ВБП и ОВ зарегистрировали в группе с соматическим статусом по шкале ECOG > 2–3,5 и 5,7 мес, в группе с метастазами в головном мозге – 5,3 и 8,2 мес, а в группе с несветлоклеточными мПКР – 6 и 12,2 мес соответственно (табл. 4). Сунитиниб продемонстрировал эффективность во всех прогностических группах по шкале MSKCC: в группе

благоприятного прогноза медиана ВБП и ОВ составили 15,0 мес (95 % ДИ 13,8–16,3) и 56,5 мес (95 % ДИ 41,6 – не достигнут), в группе промежуточного и неблагоприятного прогноза медиана ВБП и ОВ оказалась менее продолжительной – 10,6 мес (95 % ДИ 9,4–11,1) и 20,0 мес (95 % ДИ 18,4–21,3); 5,4 (95 % ДИ 5,1–5,7) и 9,1 мес (95 % ДИ 8,4–9,7) соответственно [13].

В клиническом исследовании с расширенными критериями включения к наиболее часто регистрируемым негематологическим побочным эффектам относили диарею (47 %) и утомляемость (40 %), тошноту (36 %) и снижение аппетита (31 %), также регистрировали гипотиреоз всех степеней тяжести у 11 % больных. К наиболее частым побочным эффектам III и IV степени тяжести относили утомляемость (9 %) и тромбоцитопению (10 %), астению, ладонно-подошвенный синдром и нейтропению (в каждом случае 7 %), а также артериальную гипертензию (6 %) и диарею (5 %). Таким образом, общая частота зарегистрированных побочных эффектов III и IV степени тяжести относительно низка и составляет не более 10 %, а большинство побочных

Таблица 4. Общая и выживаемость без прогрессирования в исследовании сунитиниба с расширенными критериями включения [13]

Показатель	Все больные (n = 4543)	Предшествующая цитокиновая терапия		Значение				
		Да (n = 3096)	Нет (n = 1447)	Возраст > 65 лет (n = 1485)	Возраст < 65 лет (n = 3058)	ECOG ≥ 2 (n = 634)	Несветлоклеточные мПКР (n = 532)	Мета-стазы в головном мозге (n = 338)
Всего, n	4219	2907	1312	1386	2833	587	505	324
ВБП, мес	9,4	9,3	9,7	10,1	9,2	3,5	6,0	5,3
ОВ, мес	18,7	18,4	19,0	18,1	18,8	5,7	12,2	8,2

эффектов обратимы и не приводят к прекращению приема сунитиниба. При необходимости, нежелательные явления могут быть купированы подбором дозы или перерывом в приеме препарата [13].

Проведенное исследование с расширенными критериями включения продемонстрировало эффективность и безопасность применения сунитиниба у пациентов с неблагоприятным прогнозом, которых обычно не включают в клинические исследования. Полученные результаты обнадежили исследователей, поскольку значительная доля включенных больных — пожилые люди (33 % старше 65 лет), неблагоприятного прогноза (14 % — ECOG > 2), с несветлоклеточными вариантами метастатического ПКР (12 %) и в 7 % с бессимптомными метастазами в головном мозге,

что в большей степени отражает характеристики общей популяции больных [11–13].

Таким образом, проведенные клинические исследования сунитиниба с расширенными критериями включения и другие ретроспективные исследования доказали клиническую эффективность у больных с неблагоприятным прогнозом течения заболевания, несветлоклеточными вариантами ПКР и пожилого возраста. Показатели частоты объективных ответов, ВБП у пожилых больных, пациентов с неблагоприятным прогнозом и с несветлоклеточными вариантами мПКР по сравнению со светлоклеточным ПКР оказалась сопоставимой, а ОВ незначительно уступала достигнутой в регистрационном рандомизированном клиническом исследовании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer. The GLOBOCAN project: cancer incidence and mortality worldwide in 2012. Доступно по адресу http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
2. Злокачественные новообразования в России в 2014 году: заболеваемость и смертность. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. [Malignant tumors in Russia in 2014: morbidity and fatality. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M., 2016. (In Russ.)].
3. Lee J.-L., Ahn J.-H., Lim H. Y. et al. Multicenter phase II study of sunitinib in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. *Annals of Oncology* 2012;23: 2108–14.
4. Plantade B.A., Choueiri B.T, Escudier B.B. et al. Treatment outcome for metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma (RCC) patients treated with tyrosine-kinase inhibitors (TKIs) sunitinib and sorafenib. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl): 244s;(abstract no. 5037).
5. Choueiri T.K., Plantade A., Elson P. et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26: 127–31.
6. Kunene V., Miscoria M., Pirrie S. et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: clinical outcome and survival after treatment with sunitinib. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(4):251–5.
7. Armstrong A.J., Halabi S., Eisen T. et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016 Jan 12. pii: S1470-2045(15).
8. Santoni M., De Tursi M., Felici A. et al. Management of metastatic renal cell carcinoma patients with poor-risk features: current status and future perspectives. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(6):697–709.
9. Lee J.-L., Park I., Park K. et al. Efficacy and safety of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma and poor risk features. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:687–93.
10. Beuselinck B., Rixe O., Oudard S. et al. Site of metastasis in metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC) and outcome of treatment with sunitinib. *J Clin Oncol* 2010;28 (suppl; abstr e15065).
11. Gore M., Szczylik C., Porta C. et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): preliminary assessment of safety and efficacy in an expanded access trial with subpopulation analysis. *Eur J Cancer Suppl* 2007;5:299. Abstr. 4503.
12. Gore M.E., Szczylik C., Porta C. et al. . Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009;10(8): 757–63.
13. Gore M.E., Szczylik C., Porta C. et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2015;113(1): 12–9.