

## Возможности оптимизации 2-й линии таргетной терапии при метастатическом почечно-клеточном раке

А.С. Маркова, В.Б. Матвеев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Анна Сергеевна Маркова [mark-an1@ya.ru](mailto:mark-an1@ya.ru)

Оптимизация лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) является актуальной задачей современной онкоурологии. Внедрение таргетных препаратов, позволяющих добиться увеличения продолжительности жизни больных, в корне изменило лечение рака почки, придя на смену иммунотерапии цитокинами, и прочно вошло в стандарты лечения. Начиная с 2005 г. прошли регистрацию и одобрены для применения при мПКР 9 таргетных препаратов и 1 комбинация лenvатиниба и эверолимуса, из них в России доступны все, кроме кабозантиниба. В настоящее время при лечении мПКР принято последовательное назначение препаратов, когда пациенты получают несколько линий таргетной терапии. Пока мы не можем назвать наиболее эффективную последовательность 1-й и 2-й линий лечения мПКР ввиду имеющегося дефицита четких алгоритмов назначения препаратов. В настоящее время во 2-й линии терапии мПКР рекомендованы акситиниб, кабозантиниб, ниволумаб, сорафениб и эверолимус (в алфавитном порядке), а также комбинация эверолимуса и лenvатиниба. Однако прямых сравнительных исследований их эффективности не проводилось, поэтому понимание различий между таргетными агентами поможет сделать выбор более очевидным.

**Ключевые слова:** метастатический почечно-клеточный рак, таргетная терапия, 2-я линия, акситиниб, ниволумаб, эверолимус, лenvатиниб, выживаемость без прогрессирования

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-132-139

### Possibilities of optimization of the second line targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma

A.S. Markova, V.B. Matveev

N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Optimization of treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) is an important problem of modern oncological urology. Targeted drugs replaced immunotherapy with cytokines and became the new standard of treatment. Their introduction resulted in increased patients' lifespan and fundamentally changed treatment of kidney cancer. Since 2005, 9 targeted drugs and 1 combination of lenvatinib and everolimus were registered and approved for treatment of mRCC. All of these drugs, except cabozantinib, are available in Russia. Currently, in mRCC treatment subsequent prescription of the drugs is used, i. e. patients receive several lines of targeted therapy. We still can't name the most effective sequence of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> lines of mRCC therapy due to a lack of clear algorithms of drug prescription. Currently, axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, and sorafenib (in alphabetic order) and the combination of lenvatinib and everolimus are recommended for the 2<sup>nd</sup> line of mRCC therapy. However, there weren't any direct comparative studies of their effectiveness, and therefore knowledge about differences between the targeted agents can make the selection more straightforward.

**Key words:** metastatic renal cell carcinoma, targeted therapy, second line, axitinib, nivolumab, everolimus, lenvatinib, progression-free survival

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 80–95 % всех опухолей почки и ассоциирован с неблагоприятным прогнозом при выявлении на стадии отдаленных метастазов [1]. В России, как и во многих других странах мира, наблюдается рост заболеваемости ПКР. Так, в 2016 г. в нашей стране зарегистрированы 22 945 новых случаев заболевания против 15 733 случаев в 2005 г. [2]. Активное обнаружение и онкологическая настроженность вносят свой вклад в выявление рака почки на ранних стадиях, однако доля больных с распространенными формами заболевания остается значительной (около 40 %). По данным на 2016 г., летальность больных ПКР в течение 12 мес с момента установле-

ния диагноза составляет 15,7 %, что на 2,6 % меньше, чем в 2012 г. [3]. Тенденция к снижению случаев летальности может свидетельствовать об улучшении качества лечения пациентов с распространенным опухолевым процессом, в том числе за счет увеличения возможностей и более широкого использования системной лекарственной терапии в рутинной клинической практике.

Оптимизация лечения метастатического ПКР (мПКР) — актуальная задача современной онкоурологии. Внедрение таргетных препаратов, позволяющих добиться увеличения продолжительности жизни больных, в корне изменило лечение ПКР и пришло

на смену иммунотерапии цитокинами. Таргетная терапия на сегодняшний день, без сомнения, является «золотым стандартом» лечения мПКР. Начиная с 2005 г. прошли регистрацию и одобрены для применения при мПКР 9 таргетных препаратов и 1 комбинация ленватиниба и эверолимуса, из них в России доступны все, кроме кабозантиниба. Две основные группы препаратов, относящихся к ингибиторам тирозинкиназ рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor receptors, VEGFR) или к мишени рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR), недавно дополнил ингибитор рецепторов программируемой смерти (PD-1), расположенный на поверхности Т-лимфоцитов, ниволумаб, который относится к группе таргетных иммуномодуляторов. Выбор терапии расширяет терапевтические возможности, позволяет подбирать лечение с учетом конкретной клинической ситуации и создает резервы лечения. В настоящее время при мПКР принято последовательное назначение препаратов, когда пациенты получают несколько линий таргетной терапии. Последовательная таргетная терапия позволяет максимально отсрочить время до прогрессирования заболевания и развития осложнений, а также увеличить общую выживаемость (ОВ) больных мПКР [4–7]. Оптимальная последовательность применения препаратов пока не определена. В 1-й линии наиболее часто назначают ингибиторы VEGFR. Согласно международным рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2017 г. в 1-й линии терапии одобрены для использования сунитиниб, бевацизумаб, пазопаниб и темсиролимус (табл. 1). Последний рекомендован больным мПКР группы плохого прогноза [8]. Основными факторами, учитываемыми при назначении терапии, являются гистологический тип ПКР и группа прогноза заболевания.

Более сложным и зависящим от различных факторов является выбор тактики лечения во 2-й линии. Рекомендованы акситиниб, кабозантиниб, ниволумаб, сорафениб и эверолимус (в алфавитном порядке), а также комбинация эверолимуса и ленватиниба [8, 9]. Кабозантиниб в настоящее время не зарегистрирован в России. Все указанные препараты показали свою эффективность в исследованиях III фазы и одобрены для применения во 2-й линии терапии мПКР (табл. 2) [10–13]. Однако на указанные стандарты лечения могут повлиять недавно представленные данные исследований CheckMate 214 [14] и CABOSUN [15], показавшие преимущество комбинации ниволумаба с ипилимумабом и кабозантиниба по сравнению со стандартом 1-й линии терапии – сунитинибом – у больных мПКР промежуточного и плохого прогноза, не получавших системного лечения. Одобрение результатов этих исследований может привести к переходу ниволумаба и кабозантиниба из 2-й линии терапии в 1-ю.

При выборе лечения во 2-й линии принимаются во внимание профиль токсичности, противопоказания к применению и доступность препарата, характер сопутствующей патологии у пациента и другие факторы. Также оказывают влияние характер 1-й линии терапии, ее переносимость, ответ на лечение, а также состояние пациента после нее. Сравнительная характеристика препаратов по некоторым параметрам, оказывающим влияние на выбор терапии 2-й линии, представлена в табл. 3.

Для применения во 2-й линии терапии мПКР ранее других препаратов, рекомендованных в настоящее время, был одобрен ингибитор mTOR эверолимус, который показал свою эффективность по сравнению с плацебо у пациентов с прогрессированием на фоне приема сунитиниба, сорафениба или обоих препаратов в рандомизированном исследовании III фазы RECORD-1 [10]. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) была достоверно выше при терапии эверолимусом в дозе 10 мг/сут внутрь, чем при применении плацебо и составила 4,9 и 1,9 мес соответственно ( $p < 0,001$ ). Статистически достоверных различий в ОВ больных между группами сравнения не получено ( $p = 0,162$ ). Следует отметить, что 80 % пациентов из группы плацебо были переведены на терапию эверолимусом после регистрации прогрессирования заболевания. Наиболее распространенными нежелательными явлениями III–IV степеней тяжести при терапии эверолимусом были различные инфекции (10 %), одышка (7 %) и усталость (5 %). Среди лабораторных изменений преобладали снижение уровней гемоглобина (92 %) и лимфоцитов (51 %), повышение уровней холестерина (77 %) и триглицеридов (73 %). Неинфекционный пневмонит III степени тяжести, специфичный для ингибиторов mTOR, развился у 4 % больных, получавших эверолимус. Частота прекращения лечения эверолимусом из-за неприемлемой токсичности составила 13 %.

Важной особенностью исследования RECORD-1 является то, что только небольшая часть (89 из 416 (21 %)) всех больных получали лечение именно во 2-й линии, что дает лишь некоторое подтверждение эффективности эверолимуса во 2-й линии терапии. Из них только 56 больных получали сунитиниб в 1-й линии терапии. Медиана ВБП при терапии эверолимусом ( $n = 43$ ) во 2-й линии после прогрессирования на фоне сунитиниба составила 4,6 мес против 1,8 мес в группе плацебо ( $n = 13$ ) ( $p < 0,001$ ). Таким образом, эверолимус может в большей степени быть препаратом выбора в 3-й и последующих линиях терапии, так как у 79 % включенных в исследование больных наблюдалось прогрессирование заболевания после 2 и более линий лекарственной терапии до применения эверолимуса [16].

Акситиниб относится к уже привычным и хорошо зарекомендовавшим себя анти-VEGF-агентам. Это ин-

**Таблица 1.** Стандарты 1-й и 2-й линий таргетной терапии метастатического светлоклеточного почечно-клеточного рака в зависимости от группы прогноза заболевания по критериям MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) или предшествующей терапии (адаптировано из [8])Table 1. Standards of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> lines of targeted therapy of metastatic clear cell renal cell carcinoma depending on the survival group according to the MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) criteria or previous therapy (adapted from [8])

Линия терапии Therapy line	Прогноз или предшествующее лечение Prognosis or previous treatment	Рекомендованный препарат Recommended drug
1-я 1 <sup>st</sup>	Все группы прогноза All survival groups	Сунитиниб Sunitinib Пазопаниб Pazopanib
	Благоприятный или промежуточный прогноз Favorable or intermediate survival	Бевацизумаб + интерферон альфа Bevacizumab + interferon alpha
	Плохой прогноз Poor survival	Темсиролимус Temsirolimus
2-я 2 <sup>nd</sup>	Предшествующая терапия цитокинами Previous cytokine therapy	Акситиниб Axitinib
		Сорафениб Sorafenib
		Пазопаниб Pazopanib
Предшествующая VEGF-таргетная терапия Previous VEGF-targeted therapy	На основании общей выживаемости: ниволумаб, кабозантиниб (не зарегистрирован в России). Based on overall survival: nivolumab, cabozantinib (not available in Russia) На основании выживаемости без прогрессирования: акситиниб, эверолимус*, сорафениб**, лenvатиниб + эверолимус Based on progression-free survival: axitinib, everolimus*, sorafenib**, lenvatinib + everolimus	
	Предшествующая терапия ингибиторами mTOR или группа плохого прогноза Previous mTOR inhibitors therapy or poor survival group	Любой из таргетных препаратов Any of the targeted drugs

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: VEGF – vascular endothelial growth factor, фактора роста эндотелия сосудов; mTOR – mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина млекопитающих.

\*Эверолимус показал более низкие результаты общей выживаемости по сравнению с ниволумабом и выживаемости без прогрессирования по сравнению с кабозантинином, поэтому не должен быть рекомендован в рутинной клинической практике при наличии возможности применения ниволумаба и кабозантинина.

\*\*Сорафениб показал более низкие результаты выживаемости без прогрессирования, чем акситиниб, но был сопоставим по показателям общей выживаемости по данным рандимизированного клинического исследования.

Note. Here and in Table 2: VEGFR – vascular endothelial growth factor receptors, mTOR – mammalian target of rapamycin.

\*Everolimus has shown lower overall survival compared to nivolumab and lower progression-free survival compared to cabozantinib, therefore it shouldn't be recommended in routine clinical practice if nivolumab or cabozantinib are available.

\*\*According to data of a randomized clinical study, sorafenib has shown lower progression-free survival than axitinib, but comparable overall survival.

гибитор тирозинкиназ 2-го поколения, селективно блокирующий VEGFR-1, -2 и -3, участвующие в механизмах патологического ангиогенеза, опухолевого роста и метастазирования злокачественных новообразований. Было показано, что акситиниб обеспечивает мощное ингибирование VEGFR-опосредованной пролиферации и выживаемости клеток эндотелия. Удобными являются пероральная форма приема акситиниба и возможность титрования дозы в сторону увеличе-

ния в зависимости от переносимости терапии. Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг 2 раза в сутки. Использование препарата не зависит от приема пищи. При хорошей переносимости акситиниба в начальной дозе (5 мг 2 раза в сутки) в течение 2 нед, т. е. без развития нежелательных явлений >II степени тяжести согласно Общим критериям оценки степени тяжести нежелательных явлений, при уровне артериального давления <150/90 мм рт. ст. и отсутст-

**Таблица 2.** Результаты основных рандомизированных исследований таргетных препаратов, одобренных для применения во 2-й линии терапии метастатического почечно-клеточного рака [10–13]

**Table 2.** Results of the main randomized studies of targeted drugs approved for the 2nd line therapy of metastatic renal cell carcinoma [10–13]

Характеристика Characteristic	RECORD-1 [10]	AXIS [11]	CheckMate 025 [12]	Рандомизированное исследование II фазы [13] Randomized phase II study [13]
Режим Regimen	Эверолимус против плацебо Everolimus versus placebo	Акситиниб против сорафениба Axitinib versus sorafenib	Ниволумаб против эверолимуса Nivolumab versus everolimus	Ленватиниб + эверолимус против ленватиниба и против эверолимуса Lenvatinib + everolimus versus lenvatinib and versus everolimus
Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	416	723	821	153
Предшествующая терапия Previous therapy	Анти-VEGF Anti-VEGF	Анти-VEGF, mTOR, цитокины Anti-VEGF, mTOR, cytokines	Анти-VEGF Anti-VEGF	Анти-VEGF Anti-VEGF
Линия терапии Therapy line	2-я и последующие 2 <sup>nd</sup> and subsequent	2-я 2 <sup>nd</sup>	2-я и 3-я 2 <sup>nd</sup> and 3 <sup>rd</sup>	2-я 2 <sup>nd</sup>
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	4,9 против 1,9 4.9 versus 1.9	6,7 против 4,7 6.7 versus 4.7	4,6 против 4,4 4.6 versus 4.4	12,8 против 9,0 и против 5,6 12.8 versus 9.0 and versus 5.6
Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	14,8 против 14,4 14.8 versus 14.4	20,1 против 19,2 20.1 versus 19.2	25,0 против 19,6 25.0 versus 19.6	25,5 против 18,4 и против 17,5 25.5 versus 18.4 and versus 17.5

**Таблица 3.** Факторы, оказывающие влияние на выбор препарата для 2-й линии терапии метастатического почечно-клеточного рака [10–13]

**Table 3.** Factors affecting drug selection for the 2<sup>nd</sup> line therapy of metastatic renal cell carcinoma [10–13]

Фактор Factor	Эверолимус [10] Everolimus [10]	Акситиниб [11] Axitinib [11]	Ниволумаб [12] Nivolumab [12]	Ленватиниб + эверолимус [13] Lenvatinib + everolimus [13]
Первичная конечная точка Primary endpoint	Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival	Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival	Общая выживаемость Overall survival	Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival
Частота прекращения лечения из-за развития нежелательных явлений, % Rate of treatment cancellation due to adverse events, %	13	4	8	25
Прогрессирование заболевания, % Disease progression, %	19	22	35	4
Уровень достоверности результатов Significance level	1	1	1	2A
Способ применения Route of administration	Пероральный Oral	Пероральный Oral	Внутривенный Intravenous	Пероральный Oral

вии необходимости в гипотензивной терапии возможно повышение дозы препарата до 7 мг 2 раза в сутки. При соблюдении тех же условий возможно

дальнейшее увеличение дозы акситиниба до максимальной — 10 мг 2 раза в сутки. В случае развития токсичности допускается снижение дозы акситиниба

до 3 мг 2 раза в сутки, затем – до 2 мг 2 раза в сутки. Одним из противопоказаний к применению акситиниба является развитие венозных или артериальных тромбозов в течение последних 6 и 12 мес соответственно [11].

В исследовании RECORD-1 эверолимус применяли при прогрессировании на фоне VEGF-таргетной терапии, поэтому после завершения исследования стала популярной теория об эффективности смены механизма действия, позволяющей преодолеть возникшую резистентность к анти-VEGF-агентам [10]. Результаты исследования III фазы AXIS, ставшего регистрационным исследованием акситиниба, показали, что ингибиторы тирозинкиназ могут работать во 2-й линии даже при прогрессировании на фоне VEGF-таргетной терапии в 1-й линии. Акситиниб продемонстрировал свою эффективность у больных мПКР, рефрактерных к лечению цитокинами, сунитинибом, бевацизумабом в сочетании с интерфероном альфа или с темсиролимусом в 1-й линии, и одобрен для применения во 2-й линии терапии мПКР. Более половины (54 %) всех пациентов в исследовании AXIS в 1-й линии получали лечение сунитинибом [11], который является ярким представителем анти-VEGF-агентов и препаратом выбора в 1-й линии терапии мПКР согласно международным рекомендациям [8, 9]. В настоящее время исследование AXIS предоставляет наиболее надежные и четкие данные по эффективности ингибитора тирозинкиназ VEGFR во 2-й линии при прогрессировании на фоне сунитиниба. Еще одним косвенным подтверждением эффективности последовательного применения ингибиторов тирозинкиназ являются результаты рандомизированного исследования III фазы INTORSECT, сравнивающего эффективность темсиролимуса и сорафениба во 2-й линии терапии мПКР после сунитиниба в 1-й линии. В этом исследовании получено значимое различие в ОВ больных в пользу сорафениба ( $p = 0,01$ ). Темсиролимус также не показал преимуществ в отношении увеличения ВБП по сравнению с сорафенибом ( $p > 0,05$ ) [17]. Таким образом, возможно, более выгодным для пациента будет последовательное назначение анти-VEGF-агента во 2-й линии, а не ингибитора mTOR.

Исследование AXIS представляет собой первое прямое сравнение нового ингибитора тирозинкиназ акситиниба с уже известным таргетным препаратом с доказанной эффективностью при мПКР сорафенибом во 2-й линии терапии, в котором акситиниб демонстрирует достоверное улучшение медианы ВБП по сравнению с сорафенибом [11]. Напомним, что в исследовании RECORD-1 эффективность эверолимуса сравнивали с плацебо [10]. В исследовании AXIS, по данным оценки независимого комитета, ВБП составила 6,7 и 4,7 мес при терапии акситинибом и сорафенибом соответственно ( $p < 0,0001$ ). При стратифика-

ции больных в зависимости от вида предшествующей терапии преимущество акситиниба в отношении ВБП получено среди пациентов, получавших сунитиниб (4,8 мес против 4,4 мес;  $p = 0,0107$ ) и терапию цитокинами (12,1 мес против 6,5 мес;  $p < 0,0001$ ) [11]. В исследовании II фазы эффективности акситиниба у больных цитокинрефрактерным мПКР медиана ОВ составила 29,9 мес, 5-летняя ОВ – 20,6 %, хотя ранее 5-летняя ОВ не превышала 10,0 % [18]. В исследовании AXIS ОВ больных мПКР, не являвшаяся первичной конечной точкой, была сопоставима между группами сравнения. Медиана ОВ пациентов составила 20,1 мес в группе акситиниба и 19,2 мес в группе сорафениба ( $p = 0,3744$ ). Наиболее частыми нежелательными явлениями  $\geq$  III степени тяжести в группе акситиниба стали артериальная гипертензия (17 %), диарея (11 %) и усталость (10 %), в группе сорафениба – ладонно-подошвенный синдром (17 %), артериальная гипертензия (12 %) и диарея (8 %). При терапии акситинибом чаще наблюдали (различие  $> 10$  %) артериальную гипертензию, тошноту, дисфонию и гипотиреозидизм [19]. Развитие артериальной гипертензии (диастолическое артериальное давление  $\geq 90$  мм рт. ст. или систолическое  $\geq 140$  мм рт. ст.) на фоне терапии акситинибом и сорафенибом было ассоциировано с достоверным увеличением показателей ОВ больных мПКР [19, 20].

Эффективность акситиниба в рутинной клинической практике, сопоставимую с данными регистрационного протокола AXIS, подтверждают результаты первого проспективного неинтервенционного исследования данного препарата, опубликованные М. Matias и соавт. [21]. В период с 2012 по 2015 г. в одном из крупных медицинских центров Франции 106 больных мПКР получали акситиниб во 2-й (40 %) и последующих (60 %) линиях терапии. В 1-й линии терапии сунитиниб применяли в 73 % случаев. Согласно прогностической модели Международного консорциума по лечению метастатического рака почки (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, IMDC) 13, 54 и 32 % пациентов имели хороший, промежуточный и плохой прогноз соответственно. Средняя продолжительность приема акситиниба составила 7,3 мес. Вначале использовали стандартную стартовую дозу акситиниба (5 мг 2 раза в сутки). Эскалацию дозы до 7 мг 2 раза в сутки проводили в 38 % случаев и до 10 мг 2 раза в сутки – в 19 %. В целом терапия акситинибом характеризовалась приемлемой токсичностью. Большинство нежелательных явлений были I–II степеней тяжести. Артериальная гипертензия встречалась наиболее часто, но успешно поддавалась коррекции с помощью антигипертензивной терапии. Артериальная гипертензия сопровождалась III степенью токсичности у 39 % пациентов и IV степенью – у 2 %, утомляемость – III степенью токсичности у 10 % больных,

и диарея – III степенью у 6 %. Спектр и выраженность побочных эффектов были сопоставимы между группами больных, получавших разные дозировки акситиниба, но среди пациентов, принимавших 5 мг акситиниба 2 раза в сутки, не встречались нежелательные явления IV степени тяжести. Наилучшим видом объективного ответа на лечение акситинибом стал частичный ответ, который регистрировался у 32 % больных. Стабилизация заболевания зафиксирована в 40 % случаев. Медиана ОВ и ВБП составила 16,4 и 8,3 мес соответственно при медиане периода наблюдения 20,0 (0,9–40,2) мес. Группа прогноза IMDC и развитие артериальной гипертензии III степени тяжести в течение первых 2 нед лечения коррелировали с ВБП и ОВ больных ( $p \leq 0,002$ ) [21].

В 2015 г. были представлены результаты рандомизированного исследования III фазы CheckMate 025, сравнивавшего ниволумаб с эверолимусом у больных мПКР, проходивших лечение 1 или 2 ингибиторами тирозинкиназ (сунитинибом – 60 %, пазопанибом – 29 % и акситинибом – 12 %) [12]. Большинство (78 %) пациентов получали исследуемые препараты во 2-й линии, остальные – в 3-й линии терапии. Медиана ОВ, которая являлась первичной конечной точкой исследования, составила 25,0 мес при терапии ниволумабом и 19,6 мес при терапии эверолимусом ( $p = 0,002$ ). Однако статистически достоверных различий в ВБП между группами сравнения не выявлено (4,6 мес против 4,4 мес в пользу ниволумаба;  $p = 0,11$ ). Полученные результаты свидетельствуют об эффективности ниволумаба, но при отсутствии у него непосредственного преимущества в ВБП относительно эверолимуса. При подгрупповом анализе отмечено, что ниволумаб показывал увеличение ОВ, в том числе у пациентов группы плохого прогноза по критериям MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), но более низкие результаты ОВ в подгруппе пациентов в возрасте старше 75 лет по сравнению с эверолимусом. Частота объективных ответов была достоверно выше при терапии ниволумабом, чем эверолимусом, и составила 25 % против 5 % соответственно ( $p < 0,001$ ). Основным видом объективного ответа являлся частичный ответ, достигнутый у 99 (24 %) пациентов. Стабилизацию заболевания регистрировали в 34 % случаев. Также более чем у трети (35 %) больных, получавших ниволумаб, наблюдалось прогрессирование мПКР как единственный ответ на лечение. Длительность ответа на терапию в значительной степени варьирует, поэтому оптимальная ее продолжительность остается не ясной [12].

При сравнении профилей токсичности следует отметить хорошую переносимость ниволумаба. Наиболее часто при терапии ниволумабом развивались такие нежелательные явления, как усталость (33 %), тошнота (14 %), зуд (14 %) и диарея (12 %). Нежелательные явления III–IV степеней тяжести зарегистри-

рованы у 19 % больных в группе ниволумаба и 37 % в группе эверолимуса. Частота прекращения лечения из-за развития неприемлемой токсичности была выше при терапии эверолимусом (13 %), чем ниволумабом (8 %). Отличием от других препаратов, рекомендованных во 2-й линии терапии мПКР, является внутривенный способ применения с частотой введения каждые 2 нед, что менее удобно по сравнению с пероральным приемом. С учетом воздействия препарата на иммунную систему следует избегать использования системных глюкокортикоидов и других иммунодепрессантов перед назначением терапии ниволумабом в связи с возможностью фармакодинамического взаимодействия. Также с осторожностью следует применять ниволумаб при аутоиммунных заболеваниях [12].

Таким образом, сорафениб и эверолимус показали меньшую эффективность после анти-VEGF-терапии мПКР и не рекомендованы в качестве стандартных при доступности более эффективных альтернатив лечения [8]. Прямого сравнения ниволумаба с акситинибом, а также акситиниба с эверолимусом как контрольной группы в исследовании ниволумаба не проводилось. Сравнение ниволумаба с эверолимусом не может быть даже косвенно экстраполировано на акситиниб, так как эверолимус и акситиниб имеют различные механизмы действия. Недостатком исследований AXIS и RECORD-1 считается отсутствие достигнутого преимущества в показателях ОВ больных мПКР. Действительно, ОВ традиционно считалась наиболее значимым и убедительным параметром оценки эффективности в клинических исследованиях, особенно при сохранении удовлетворительного качества жизни пациента. Но при исследовании эффективности именно таргетных препаратов ВБП считается важной и необходимой альтернативой ОВ больных. Во многих клинических исследованиях ВБП значительно чаще применяется как основная конечная точка ввиду возможности получения результата за более короткий период наблюдения. Также при оценке ВБП учитывается не только достижение полного или частичного ответа на лечение, но и развитие стабилизации заболевания, которая, собственно, и является основным видом положительного ответа при таргетной терапии мПКР. Кроме того, на показатели ОВ оказывает влияние переход на другой вид лечения после развития прогрессирования, а также возможные случаи смерти от причин, не связанных с онкологическим заболеванием. Исходя из вышеизложенного, в случае оценки эффекта таргетной терапии ВБП является не просто суррогатной заменой ОВ, а самостоятельным и надежным параметром оценки эффективности лечения [22].

В исследовании ниволумаба получено преимущество в ОВ, но этот препарат не получилось бы оценить с помощью ВБП – достоверных различий при сравнении ниволумаба с эверолимусом не выявлено (4,6 мес

против 4,4 мес;  $p = 0,11$ ) [12]. Дело в том, что ответ на лечение может быть отсрочен и наступить даже после прекращения терапии ниволумабом. С учетом реализации эффективности ниволумаба путем воздействия на иммунную систему предполагается возможность развития отсроченного эффекта и не исключаются случаи развития псевдопрогрессирования или «вспышки» в начале терапии, что расценивается как ее неэффективность [23]. Поэтому у пациентов с большой распространенностью заболевания или в случаях, когда эффект терапии не может быть отсрочен, препаратами выбора все-таки должны быть ингибиторы VEGFR или ингибитор mTOR эверолимус.

Сочетание ленватиниба с эверолимусом является 1-й разрешенной комбинацией таргетных препаратов при мПКР. В рандомизированном исследовании II фазы, результаты которого посчитали достаточными для одобрения этой комбинации препаратов в 2016 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, сравнивалась эффективность ленватиниба 24 мг/сут внутрь, эверолимуса 10 мг/сут внутрь и ленватиниба 18 мг/сут в сочетании с эверолимусом 5 мг/сут внутрь после предшествующей анти-VEGF-терапии. Медиана ВВП составила 12,8 мес при сочетанной терапии против 9,0 мес при монотерапии ленватинибом и против 5,6 мес при монотерапии эверолимусом. Медиана ОВ была также выше в группе комбинированного лечения (25,5 мес), чем при применении ленватиниба (18,4 мес) и эверолимуса (17,5 мес) в монорежимах. Помимо хороших результатов по эффективности сочетанного применения ленватиниба и эверолимуса, имеет место значительно более выраженная токсичность по сравнению с таргетной терапией в монорежиме, особенно эверолимусом. Из-за неприемлемой токсичности лечение комбинацией ленватиниба и эверолимуса прекращали у каждого 4-го пациента, что в 2 и более раза чаще, чем в исследованиях акситиниба, ниволумаба и эверолимуса (см. табл. 3) [13]. При планировании 2-й линии терапии необходимо информировать

пациента о том, что лечение комбинацией ленватиниба и эверолимуса может быть сопряжено с выраженной токсичностью, таким образом предоставив ему возможность взвесить возможные преимущества и недостатки данной схемы лечения. Важным аспектом также является экономическая составляющая, так как стоимость 2 препаратов выше, что снижает доступность лечения. Также нельзя не учитывать более низкий уровень доказательности клинического исследования II фазы, чем III фазы.

В настоящее время много говорится об эффективности таргетной терапии после анти-VEGF-агентов, преимущественно рекомендованных в 1-й линии терапии мПКР. Однако, несмотря на меньшую эффективность, терапию цитокинами продолжают назначать в рутинной клинической практике, в том числе и в России. Выбор в пользу терапии цитокинами может быть обусловлен большей доступностью ввиду меньшей стоимости, а также привычкой специалистов, имеющих опыт проведения данного вида лечения. Рекомендованными таргетными препаратами [8] при прогрессировании заболевания после терапии цитокинами являются сорафениб, акситиниб и пазопаниб, имеющие медианы ВВП 5,5, 12,1 и 7,4 мес соответственно [11, 24, 25]. По данным исследования AXIS, акситиниб достоверно эффективнее сорафениба после терапии цитокинами [11].

Таким образом, оптимизация последовательного назначения таргетных препаратов направлена на максимальное увеличение продолжительности жизни больных мПКР. Сегодня, располагая достаточно большим арсеналом лекарственных препаратов, мы пока не можем назвать наиболее эффективную последовательность лечения мПКР ввиду дефицита четких алгоритмов назначения препаратов. Однако понимание различий между таргетными агентами поможет сделать выбор более очевидным. Изучение предикторов эффективности лечения и выявление биомаркеров должны стать основными задачами будущих исследований.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ljungberg B., Campbell S.C., Choi H.Y. et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60(4):615–21. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.049. PMID: 21741761.
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and fatality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2016. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.)].
4. Larriba J.L., Espinosa E., Carbonero I.G. et al. Sequential therapy in metastatic renal cell carcinoma: pre-clinical and clinical rationale for selecting a second- or subsequent-line therapy with a different mechanism of action. *Cancer Metastasis Rev* 2012;31(suppl 1):11–7.

- DOI: 10.1007/s10555-012-9354-z.  
PMID: 22674353.
5. Oudard S., Elaidi R.T. Sequential therapy with targeted agents in patients with advanced renal cell carcinoma: optimizing patient benefit. *Cancer Treat Rev* 2012;38(8):981–7.  
DOI:10.1016/j.ctrv.2011.12.009.  
PMID: 22289686.
  6. Procopio G., Verzoni E., Iacovelli R. et al. Targeted therapies used sequentially in metastatic renal cell cancer: overall results from a large experience. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11(11):1631–40.  
DOI: 10.1586/era.11.154.  
PMID: 22050012.
  7. 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. DOI: 10.1159/000338001. PMID: 22677881.
  8. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology (EAU), 2017. 66 p.
  9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(NCCN Guidelines®) Kidney Cancer. Version 2.2017, 2016. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf).
  10. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2010;116(18):4256–65.  
DOI: 10.1002/cncr.25219.  
PMID: 20549832.
  11. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931–9.  
DOI: 10.1016/S0140–6736(11)61613–9.  
PMID: 22056247.
  12. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D. F. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665. PMID: 26406148.
  13. Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomized, phase II, open-label, multicenter trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1473–82.  
DOI: 10.1016/S1470–2045(15)00290–9.  
PMID: 26482279.
  14. Escudier B., Tannir N., McDermott D. et al. CheckMate 214: efficacy and safety of Nivolumab + Ipilimumab vs Sunitinib for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma, including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. *ESMO*, 2017. Abstr. LBA5.
  15. Choueiri T.K., Halabi S., Sanford B.L. et al. Cabozantinib versus Sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 2017;35(6):591–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.7398. PMID: 28199818.
  16. Calvo E., Escudier B., Motzer R.J. et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer* 2012;48(3):333–9.  
DOI: 10.1016/j.ejca.2011.11.027.  
PMID: 22209391.
  17. Hutson T.E., Escudier B., Esteban E. et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32(8):760–7.  
DOI: 10.1200/JCO.2013.50.3961.  
PMID: 24297950.
  18. Rini B.I., de La Motte Rouge T., Harzstark A.L. et al. Five-year survival in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma treated with axitinib. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(2):107–14.  
DOI: 10.1016/j.clgc.2012.12.004.  
PMID: 23391371.
  19. Motzer R.J., Escudier B., Tomczak P. et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):552–62.  
DOI: 10.1016/S1470–2045(13)70093–7.  
PMID: 23598172.
  20. Rini B.I., Quinn D.I., Baum M. Hypertension among patients with renal cell carcinoma receiving axitinib or sorafenib: analysis from the randomized phase III AXIS trial. *Targ Oncol* 2015;10(1):45–53.  
DOI: 10.1007/s11523-014-0307-z.  
PMID: 24595903.
  21. Matias M., Le Teuff G., Albiges L. et al. Real world prospective experience of axitinib in metastatic renal cell carcinoma in a large comprehensive cancer centre. *Eur J Cancer* 2017;79:185–92.  
DOI: 10.1016/j.ejca.2017.04.015.  
PMID: 28511146.
  22. Villaruz L.C., Socinski M.A. The clinical viewpoint: definitions, limitations of recist, practical considerations of measurement. *Clin Cancer Res* 2013;19(10):2629–36.  
DOI: 10.1158/1078–0432.CCR-12–2935.  
PMID: 23669423.
  23. George S., Motzer R.J., Hammers H.J. et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma treated beyond progression: a subgroup analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2016;2(9):1179–86.  
DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.0775.  
PMID: 27243803.
  24. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125–34.  
DOI: 10.1056/NEJMoa060655.  
PMID: 17215530.
  25. Lang J.M., Harrison M.R. Pazopanib for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Med Insights Oncol* 2010;4:95–105.  
DOI: 10.4137/CMO.S4088.  
PMID: 20981133.