

## Противоречивые вопросы лечения рака почки: выбор дальнейшей стратегии в случае прогрессирования на фоне VEGF-таргетной терапии

Emiliano Calvo<sup>1</sup>, Viktor Grönwald<sup>2</sup>, Joaquim Bellmunt<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Centro Integral Oncológico Clara Campal and START Madrid, Мадрид, Испания;

<sup>2</sup> Клиника гематологии, гемостаза, онкологии и трансплантации стволовых клеток при медицинском факультете Ганноверского университета, Германия;

<sup>3</sup> Университетская клиника del Mar, Барселона, Испания

Доступна онлайн: 1 марта 2014 года

**Контакты:** Emiliano Calvo, START Madrid, Centro Integral Oncológico Clara Campal, Hospital Madrid Norte Sanchinarro, Calle Oña, 10, 28050 Madrid, Spain. Телефон: +34 91 7567825; факс: +34 91 7567931. [emiliano.calvo@start.stoh.com](mailto:emiliano.calvo@start.stoh.com)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.02.007>

0959-8049/© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved

Эверолимус, представляющий собой ингибитор mTOR (mammalian target of rapamycin — мишень рапамицина у млекопитающих), и акситиниб, относящийся к группе ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), в настоящее время являются единственными препаратами, официально зарегистрированными для лечения метастатического рака почки (МРП) после уже проведенной терапии первой линии. Экстраполяция достаточно убедительных результатов, полученных в исследованиях III фазы, позволяет предполагать схожие значения медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) при применении обоих этих препаратов. Таким образом, в процессе планирования схемы лечения МРП врач сталкивается с непростым вопросом: какая последовательность терапии более оптимальна — ингибитор mTOR после ИТК или 2 различных ИТК друг за другом? При этом из-за отсутствия данных прямого сравнения акситиниба и эверолимуса клиницист не имеет ясных указаний относительно выбора терапии второй линии — какой из них будет наиболее обоснованным. В исследованиях III фазы было показано: как эверолимус, так и акситиниб предотвращали дальнейшее прогрессирование заболевания после уже проведенной терапии первой линии. Кумулятивная токсичность, характерная для последовательного применения различных ИТК, может послужить причиной более частых перерывов в терапии или снижения дозы, а также повысить вероятность нежелательных явлений. В то время как эверолимус представляется предпочтительнее с точки зрения переносимости, акситиниб позволяет добиться более высокой частоты ответов; при этом увеличение ВБП в обоих случаях оказывается сопоставимым. Таким образом, при выборе последовательности лечения МРП доказательно обосновать превосходство одного вида терапии над другим не представляется возможным. Вместо этого в процессе планирования лечения необходимо принимать во внимание долгосрочные перспективы, включающие качество жизни, выбирая оптимальный баланс между контролем имеющихся клинических проявлений и контролем возможных нежелательных явлений, который при этом позволил бы свести к минимуму случаи перерывов в терапии или снижения доз. В отсутствие методов радикального лечения одна из основных задач подобной терапии должна заключаться в поддержании качества жизни, а приоритетным критерием для выбора препарата второй линии должна быть возможность выполнения этого условия путем сведения к минимуму вероятности нежелательных явлений.

**Ключевые слова:** качество жизни, рак почки, терапия второй линии, выбор последовательности терапии, планирование лечения

### Введение

Для лечения метастатического рака почки (МРП) зарегистрированы семь таргетных препаратов, целенаправленно воздействующих на различные молекулярные мишени, включая гуманизированное моноклональное антитело к VEGF (vascular endothelial growth factor — сосудистый эндотелиальный фактор роста) — бевацизумаб, используемый в комбинации с интерфероном  $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ); мультитаргетные ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) — сунитиниб, пазопаниб, акситиниб и сорафениб, а также ингибиторы mTOR — эверолимус

и темсилолимус. При этом эффективность таргетных препаратов, зарегистрированных для той или иной линии терапии, в пределах одного и того же показания сопоставима. В силу этих причин врачам-онкологам, сталкивающимся с проблемой выбора оптимального лечения больных МРП, приходится обращать внимание не только на клиническую эффективность, но и на другие факторы. Это приводит к необходимости выбора оптимальной последовательности терапии МРП.

Без сомнения, назначение VEGF-таргетных препаратов больным с МРП, относящимся к категориям

низкого или промежуточного риска, в качестве терапии первой линии улучшает клинические результаты по сравнению с ранее проводившейся иммунотерапией [1–3], что и отражено в существующих клинических руководствах, основанных на доказательных данных (табл. 1) [4, 5]. По результатам недавно проведенного рандомизированного исследования COMPARZ можно предположить, что пазопаниб в качестве препарата первой линии терапии по эффективности не уступает сунитинибу, а с точки зрения безопасности и качества жизни может даже его превосходить [6]. Доказана эффективность темсиролимуса в качестве препарата первой линии у пациентов с неблагоприятным прогнозом [7].

Несмотря на явные благоприятные эффекты таргетных препаратов в лечении МРП, у большинства пациентов во время терапии все же развивается прогрессирование заболевания [8]. Проведенная терапия первой линии является зарегистрированным показанием для назначения эверолимуса [9, 10] и акситиниба [11, 12]. Оба препарата достаточно активны у пациентов, уже получавших в анамнезе VEGF-таргетную терапию, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) при их применении составляет порядка 4–5 мес. Таким образом, в процессе выбора последовательности лечения, которая была бы оптимальной для конкретного пациента с МРП, врач сталкивается со следующей дилеммой: что именно целесообразно назначить после VEGF-таргетного препарата: ИТК или ингибитор mTOR? При прочих видах опухолей

после утраты эффективности ранее проводившегося лечения распространенной практикой, позволяющей избежать перекрестной резистентности, является переход на препарат с другим механизмом действия. Справедливы ли подобные соображения при МРП? В данном обзоре рассматриваются доказательные данные, накопленные к настоящему времени, которые могли бы оказаться полезными в выборе препаратов для дальнейшего лечения МРП после уже проведенной терапии первой линии, с учетом оптимизации клинических результатов, качества жизни и выживаемости.

**Выбор оптимальной последовательности терапии**

До недавнего времени объем доказательных данных, на которых можно было бы основывать выбор последовательности терапии МРП, был довольно ограничен; в основном подобные данные были получены в ретроспективных или открытых исследованиях [13–26]. Хотя результаты и говорят о некоторой активности терапии 2-й линии как при назначении ингибитора mTOR после ИТК, так и при смене одного ИТК на другой, их качество не позволяет делать достаточно убедительные выводы. Для принятия взвешенного и рационального решения при выборе схемы лечения необходимо учитывать достоверные данные по конкретным препаратам.

Недавно были представлены результаты проспективного исследования INTORSECT, в котором проводилось непосредственное сравнение препаратов

Таблица 1. Рекомендации ESMO по проведению системной терапии светлоклеточного МРП [5]

Линия терапии	Группа риска	Ранее проводившаяся терапия	Стандарт терапии	Альтернативные виды терапии
1-я	Благоприятный/ промежуточный прогноз	Не проводилась	Сунитиниб Бевацизумаб + интерферон Пазопаниб	Цитокины Сорафениб
	Неблагоприятный прогноз	Не проводилась	Темсиролимус	Сунитиниб Сорафениб
2-я	Любые	VEGF-таргетные препараты	Эверолимус Акситиниб	Сорафениб
		Цитокины	Сорафениб Пазопаниб Акситиниб	Сунитиниб
3-я	Любые	Два VEGF-таргетных препарата	Эверолимус	
		VEGF-таргетный препарат + ингибитор mTOR	ИТК	

*Примечание.* ESMO (European Society for Medical Oncology) – Европейское общество медицинской онкологии, МРП – метастатический рак почки, VEGF (vascular endothelial growth factor) – сосудистый эндотелиальный фактор роста; mTOR (mammalian target of rapamycin) – мишень рапамицина у млекопитающих, ИТК – ингибитор тирозинкиназы  
С адаптацией из статьи: Escudier B., Eisen T., Porta C. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23 (Suppl. 7):vii 65–71.

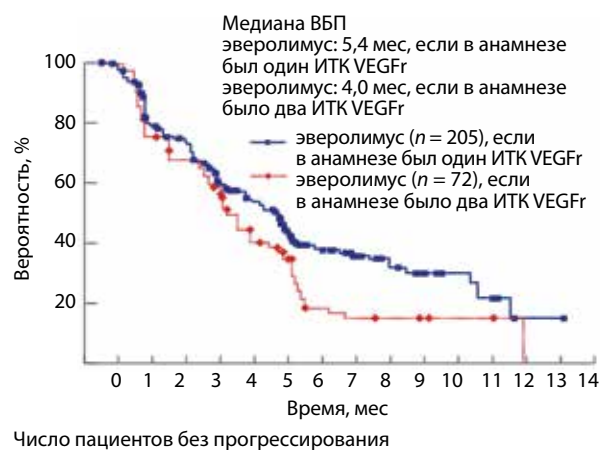
с различными механизмами действия (темсиролиму-са и сорафениба) у больных МРП с прогрессирующим заболеванием, произошедшим во время терапии первой линии сунитинибом [27]. По ВБП, представлявшей собой основной оцениваемый параметр, между двумя видами терапии существенных различий не выявлено (отношение рисков (ОР) 0,87; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,71–1,07); тем не менее, общая выживаемость (ОВ) при применении сорафениба была существенно выше, чем при применении темсиролиму-са (ОР 1,31; 95 % ДИ 1,05–0,63). Причины, в силу которых результаты по ВБП и ОВ оказались различными, неясны. Мониторинг данных по лечению, проводившемуся после завершения терапии 2-й линии, не проводился, в связи с чем остается неизвестным, в какой степени на это могли повлиять различия между группами по последующим видам терапии, назначавшейся при утрате эффективности изучаемого лечения. Независимо от конкретных результатов данного исследования его особая значимость заключается в том, что именно в этой работе были впервые проиллюстрированы противоречия, связанные с выбором дальнейших препаратов для лечения МРП после завершения терапии первой линии. В этом исследовании было проведено сравнение 2 препаратов, в настоящее время не играющих существенную роль в терапии 2-й линии, и рассмотрен вопрос о том, действительно ли темсиролимус представляется менее обоснованным выбором в качестве препарата 2-й линии.

### Эффективность лечения после проведенной терапии первой линии

Как эверолимус, так и акситиниб были изучены в отдельных рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы в популяциях пациентов с МРП, которым ранее уже была проведена терапия первой линии [9–12]. В исследовании III фазы RECORD-1 были получены весьма убедительные доказательства явной клинической пользы применения эверолимуса после утраты эффективности VEGF-таргетных препаратов [9, 10]. В данном двойном слепом исследовании пациенты, у которых произошло прогрессирование заболевания на фоне терапии сунитинибом и/или сорафенибом, были рандомизированы в группы эверолимуса или плацебо. Допускалось проведение терапии цитокинами и/или ингибиторами VEGF (включая бевацизумаб) в анамнезе. На момент проведения данного исследования ни один препарат не был зарегистрирован для лечения рака почки (РП) после прогрессирования, произошедшего на фоне терапии ИТК, в связи с чем единственным адекватным препаратом сравнения оказалось плацебо. В общей исследуемой популяции эверолимус позволил увеличить ВБП более чем в 2 раза по сравнению с плацебо (медиана ВБП составила 4,9

и 1,9 мес соответственно; ОР 0,32; 95 % ДИ 0,25–0,41). Интересно отметить, что по результатам заранее запланированного субанализа данного исследования медиана ВБП на фоне терапии эверолимусом оказалась выше у пациентов, в анамнезе получавших лишь 1 ИТК (5,4 мес), по сравнению с пациентами, получавшими в анамнезе 2 ИТК (4,0 мес), хотя снижение риска прогрессирования заболевания по сравнению с группой плацебо было схожим вне зависимости от того, шла ли речь о 2-й или 3-й линии терапии (рис. 1) [28]. Особый интерес в контексте данного обсуждения представляет эффективность эверолимуса у пациентов, ранее не получавших никакой противоопухолевой терапии, за исключением сунитиниба: в подобной субпопуляции эверолимус снижал риск прогрессирования заболевания на 78 % по сравнению с плацебо (медиана ВБП – 4,6 и 1,8 мес соответственно; ОР 0,22; 95 % ДИ 0,09–0,55).

Регистрация акситиниба в качестве препарата 2-й линии для лечения МРП была основана на результатах исследования III фазы AXIS [11, 12], в котором проводилось сравнение данного препарата с сорафенибом (представлявшим на момент начала исследования единственный приемлемый ИТК для терапии 2-й линии). Пациенты, включенные в исследование AXIS, существенно отличались от пациентов исследования RECORD-1 тем, что в данном случае речь шла только о терапии 2-й линии; тем не менее, лишь 54 % пациентов получали в качестве терапии первой линии сунитиниб (представлявший собой наиболее распространенный таргетный препарат для терапии первой линии на момент начала данного исследования), в то время как остальные пациенты получали в качестве терапии



Число пациентов без прогрессирования	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
эверолимус 205	188	143	121	87	71	43	36	22	19	8	6	1	0	0	0
эверолимус 72	67	49	44	28	21	8	7	4	3	2	2	0	0	0	0

**Рис. 1.** RECORD-1: расчетные значения ВБП у пациентов, получавших эверолимус после прогрессирования, произошедшего на терапии одним или двумя ИТК рецепторов VEGF, по методу Каплана–Майера [28]. Воспроизведено из: 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;48:333–9, с разрешения Elsevier

первой линии цитокины (35 %), бевацизумаб (8 %) или темсиrolimus (3 %). Акситиниб приводил к существенному увеличению ВБП по сравнению с сорафенибом (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,54–0,81); при этом по результатам заранее запланированного субанализа медиана ВБП в группах акситиниба и сорафениба оказалась меньшей у пациентов, получавших в качестве терапии первой линии сунитиниб, по сравнению с пациентами, получавшими в качестве терапии первой линии цитокины (рис. 2).

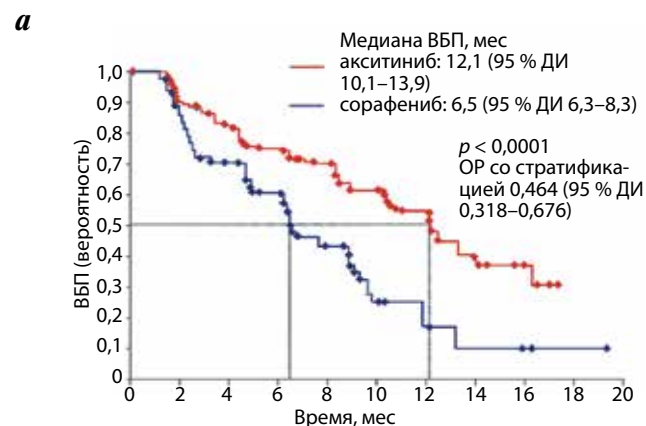
Это позволяет предполагать, что совокупный благоприятный эффект в отношении ВБП, наблюдавшийся в исследовании AXIS, был в первую очередь обусловлен группой пациентов, получавших в качестве терапии первой линии цитокины, что в настоящее время уже не очень хорошо отражает принятую

на сегодняшний день клиническую практику. Интересно отметить, что если провести сравнение данных между различными исследованиями, медиана ВБП на фоне терапии акситинибом и эверолимусом окажется количественно практически идентичной (с разницей лишь 6 дней) в группе пациентов, у которых произошло прогрессирование заболевания на фоне терапии сунитинибом в качестве терапии первой линии; именно с подобной группой мы и сталкиваемся в настоящее время чаще всего в современной клинической практике. Ни в одном из исследований не было выявлено преимуществ по влиянию на ОВ. С учетом высокой частоты перехода пациентов из группы плацебо в группу эверолимуса (составившую 80 %) выявление какого-либо преимущества в отношении ОВ в исследовании RECORD-1 само по себе представляется маловероятным. Хотя в исследовании AXIS не разрешался переход из одной группы в другую, ограниченная выраженность благоприятного эффекта в отношении ВБП не позволяет предполагать возможность прироста ОВ.

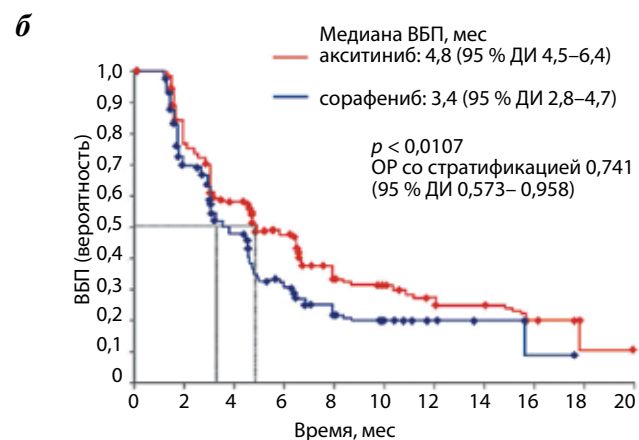
Каким образом эти данные могут учитываться в процессе принятия практическим врачом решения о выборе терапии для конкретного пациента с МРП? При экстраполяции результатов каждого из этих исследований в контексте видов терапии, используемых в настоящее время, когда большинство пациентов получают сунитиниб (или, все чаще, пазопаниб) в качестве терапии первой линии, разница между эверолимусом и акситинибом в качестве препаратов для 2-й линии по влиянию на медиану ВБП, о которой можно судить лишь косвенно, довольно мала. Более того, остается открытым вопрос о том, существует ли какое-либо различие между акситинибом и эверолимусом по влиянию на ОВ. В отсутствие каких-либо прямых сравнений выбор последовательности назначения препаратов неизбежно должен основываться на других соображениях, выходящих за рамки простой оценки эффективности.

**Качество жизни и переносимость лечения, проводимого после завершения терапии первой линии**

В настоящее время отсутствуют методы радикального излечения МРП; таким образом, основная задача терапии – предотвратить ухудшение клинических проявлений [29], что имеет особое значение с учетом характерного для РП выраженного снижения качества жизни [30]. В самом деле, любой благоприятный эффект какой-либо терапии в отношении ВБП будет менее ценен, если при этом не удастся по крайней мере сохранить или улучшить качество жизни во время лечения [31]. В недавно проведенных исследованиях COMPARZ и PISCES доказано, что именно качество жизни является весьма важным параметром для пациентов, по которому они могут достоверно разграничить такие, на первый взгляд одинаково эффективные



Число пациентов без прогрессирования											
акситиниб	126	98	86	73	55	38	27	10	4	0	0
сорафениб	125	93	75	57	28	12	7	3	2	1	0



Число пациентов без прогрессирования											
акситиниб	184	132	97	60	34	24	11	10	6	1	0
сорафениб	185	104	67	37	20	13	5	3	1	0	0

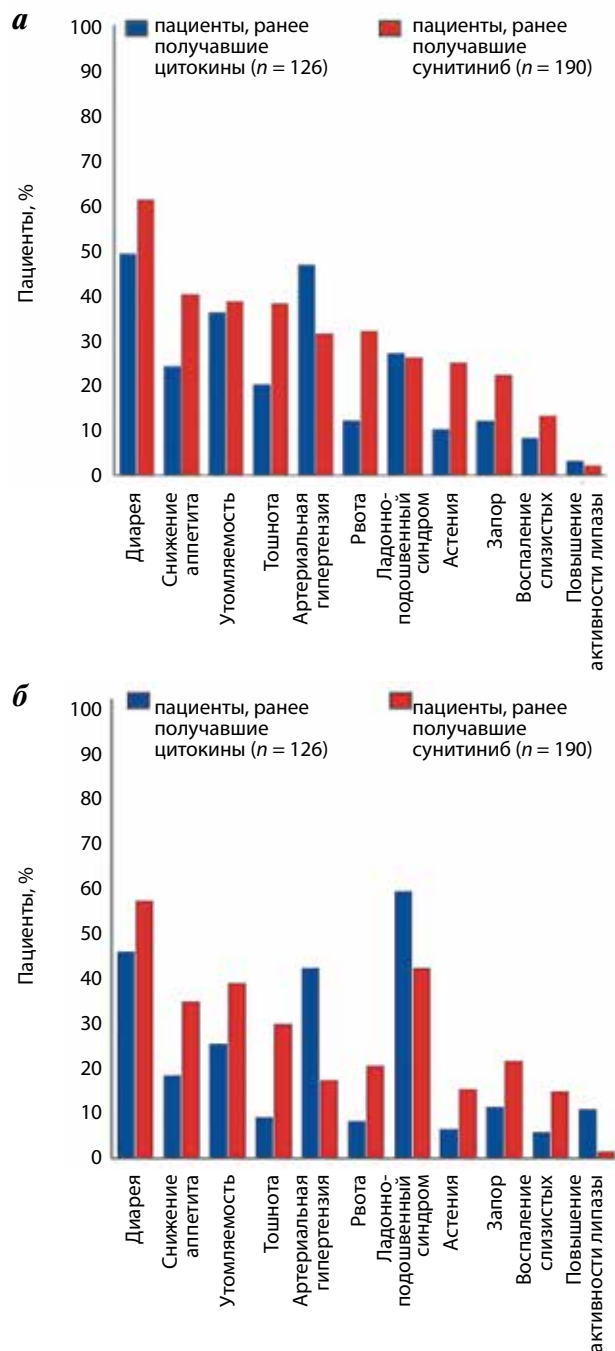
**Рис. 2.** AXIS: расчетные значения ВБП (по методу Каплана–Майера) у пациентов, получавших акситиниб или сорафениб после прогрессирования, произошедшего на фоне терапии первой линии. Субанализы в следующих группах пациентов: а – пациенты, ранее получавшие цитокины; б – пациенты, ранее получавшие сунитиниб [11]. Воспроизведено из: Rini B. I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931–9, с разрешения Elsevier

препараты для первой линии терапии, как пазопаниб и сунитиниб [6, 32]; данный фактор также весьма важен и для разграничения различных вариантов терапии 2-й линии, характеризующихся в целом эквивалентной эффективностью.

Как в исследовании RECORD-1, так и в AXIS проводилась оценка функционального статуса и параметров качества жизни. В обоих исследованиях использовали компонент шкалы «функциональной оценки противоопухолевой терапии», специфичный для клинических проявлений РП, а также шкалу FKSI-DRS (Disease Related Symptoms – обусловленная заболеванием симптоматика), при этом в исследовании AXIS также использовалась и шкала FKSI-15. В исследовании RECORD-1 у пациентов, получавших эверолимус, отмечалась задержка наступления явного ухудшения функционального статуса по Karnofsky на 10 % ( $p = 0,004$ ), а также до ухудшения по шкале FKSI-DRS на 2 единицы ( $p = 0,053$ ) по сравнению с плацебо [9], что говорит о благоприятном эффекте эверолимуса, приводившего к отсрочке ухудшения клинических проявлений заболевания и качества жизни. В исследовании AXIS показатели FKSI-15 и FKSI-DRS были схожими на фоне терапии акситинибом и сорафенибом, снижаясь ближе к моменту отмены терапии, вероятно в связи с прогрессированием. Несколько неожиданным оказалось улучшение показателей качества жизни после прекращения терапии, что могло быть связано с устранением связанных с лечением проявлений токсичности после его отмены, а также с благоприятными эффектами паллиативных стратегий после прогрессирования заболевания [33]. Кроме того, в исследовании AXIS был включен априорный статистический анализ времени до ухудшения состояния, что определялось как совокупная конечная точка, включавшая смертельный исход/прогрессирование/ухудшение по шкале FKSI-15. В общей исследуемой группе акситиниб существенно отсрочил наступление подобного ухудшения по сравнению с сорафенибом; тем не менее в проведенном отдельно анализе подгруппы пациентов, ранее получавших сунитиниб, подобное различие между видами лечения оказалось не столь значимым [34].

Важным аспектом для лечения пациентов с распространенными стадиями заболевания является переносимость. В исследовании RECORD-1 [9] приостановка терапии или снижение доз имели место у 38 % и 7 % пациентов, получавших эверолимус и плацебо соответственно. У 13 % пациентов эверолимус был отменен в связи с нежелательными явлениями. В исследовании AXIS [11] общая частота нежелательных явлений оказалась выше у пациентов, ранее получавших сунитиниб, по сравнению с пациентами, ранее получавшими цитокины, что позволяет предполагать развитие кумулятивных токсических эффектов у пациен-

тов, последовательно получающих различные ИТК друг за другом (рис. 3). В прочих исследованиях было также отмечено, что последовательное применение различных ИТК друг за другом сопровождалось повышением частоты нежелательных явлений выше значений, ожидаемых для терапии 2-й линии [20, 23]. В ис-



**Рис. 3.** AXIS: токсичность у пациентов, получавших (а) акситиниб и (б) сорафениб после прогрессирования на фоне терапии 1-й линии цитокинами или сунитинибом [56]. Представлены нежелательные явления, разница в частоте развития которых между различными субпопуляциями (выделенными в зависимости от типа проводимой терапии 1-й линии) в какой-либо терапевтической группе превысила 10 %

следовании AXIS акситиниб был отменен у 10 % пациентов в связи с нежелательными явлениями, в то время как временное прерывание терапии и снижение доз потребовались у 77 % и 31 % пациентов, получавших акситиниб и сорафениб соответственно. Частично это могло быть связано с протоколом исследования AXIS, согласно которому требовалось нарастание доз в отсутствие нежелательных явлений II степени или артериальной гипертензии, что позже могло привести к более частому снижению доз. Тем не менее это имеет особую клиническую значимость, поскольку одной из задач пероральной терапии РП является поддержание полной дозы препарата на всем протяжении лечения с оптимизацией его результатов [35]. Высокая вариабельность относительной интенсивности доз акситиниба в исследовании AXIS затрудняет определение дозы, которая обладала бы наибольшим клиническим эффектом. Более того, эти данные, вероятно, не дают достаточного представления о степени влияния перерывов в терапии и снижения доз в связи с проявлениями токсичности на качество жизни пациентов. Интересно отметить, что случаи перерывов в терапии и снижения доз в группе участников исследования AXIS, получавших сорафениб (80 и 52 % соответственно) была существенно выше, чем в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании III фазы TARGET [36] (21 и 13 % соответственно), где сорафениб применялся в качестве терапии 2-й линии после препаратов, не относящихся к ИТК (в первую очередь – цитокинам или ИФН- $\alpha$ ). Это дополнительно позволяет говорить о возможном развитии кумулятивной токсичности при последовательном применении 2 различных ИТК, хотя альтернативное объяснение может заключаться в том, что более глубокий собственный опыт применения ИТК к моменту проведения исследования AXIS привел к тому, что исследователи действовали более активно, чем в исследовании TARGET (которое проводилось ранее), эффективно используя стратегии временного перерыва в терапии или снижения доз.

#### **Выбор дальнейшей терапии с учетом достигнутых ранее результатов**

Исторически выбор препаратов для терапии 2-й линии МРП зачастую основывался на результатах терапии 1-й линии у конкретного пациента. Тем не менее по результатам недавно проведенных ретроспективных исследований не выявлено никаких явных корреляций между первоначальными и последующими результатами у пациентов, получавших VEGF-таргетные препараты, в качестве терапии 2-й линии после утраты эффективности других VEGF-таргетных препаратов, применявшихся в качестве терапии 1-й линии [37–39]. Более того, результаты проспективных исследований позволяют предполагать, что применение ИТК или ингибиторов

mTOR в качестве терапии 2-й линии после утраченной эффективности ИТК 1-й линии лишь в небольшом числе случаев позволяет добиться объективных ответов [10, 11, 20, 23, 27]. Частота ответов при применении акситиниба составляет 11 %, а при применении эверолимуса – 2 %; это говорит о том, что акситиниб может быть более предпочтительным для пациентов, которым в паллиативных целях требуется быстрое уменьшение размеров опухоли. Интересно отметить, что результаты недавно проведенного в Германии многоцентрового неинтервенционного исследования, в котором документировалось время до прогрессирования заболевания у больных МРП, которым начиналась терапия эверолимусом после утраты эффективности ранее проводившейся VEGF-таргетной терапии, позволяют предполагать возможность хороших ответов на ингибиторы mTOR в качестве терапии 2-й линии у пациентов, ранее достигших хороших ответов на блокаду рецепторов VEGF [24].

В совокупности эти результаты позволяют говорить о зависимости ответов на специфичную терапию 2-й линии от биологических характеристик самой опухоли, а не от эффективности конкретного препарата в 1-й линии. Это справедливо для большинства типов опухолей, при которых пациенты, достигшие ответов на терапию 1-й линии, как правило, отвечают и на любую последующую терапию, в то время как пациенты с исходно рефрактерными опухолями с меньшей вероятностью отвечают на последующую терапию, независимо от того, какие конкретно препараты использовались при этом. Подобные результаты не должны восприниматься как неожиданные, поскольку ни один из существующих ИТК рецепторов VEGF не позволяет полностью заблокировать все ангиогенные сигнальные пути [40], и резистентность к терапии, как правило, развивается под воздействием различных механизмов, включая усиление регуляции альтернативных проангиогенных факторов, инвазию без ангиогенеза и мутации [41, 42].

Вместе с тем интересно отметить растущий объем доказательных данных об активности ИТК в качестве терапии 3-й линии у пациентов, получавших в качестве терапии 1-й линии ингибитор рецепторов VEGF с последующим назначением эверолимуса [43–45], что позволяет предполагать транзиторную природу некоторых механизмов резистентности к ИТК, с возможным восстановлением восприимчивости к подобной терапии после перехода на препарат с другим механизмом действия; потенциально это представляется достаточно многообещающей стратегией последовательной смены терапии для оптимального лечения МРП. Например, по результатам небольшого субанализа, проведенного в рамках исследования RECORD-1, у 75 % из 36 пациентов, получавших ИТК в качестве терапии 3-й линии после ранее назначав-

шихся ИТК и эверолимуса, был достигнут контроль заболевания [43]. Подобный подход к последовательной смене терапии дополнительно проиллюстрирован в недавно проведенном исследовании GOLD, в котором проводилось сравнение сорафениба с исследуемым мультитаргетным ИТК — довитинибом — у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне применения VEGF-таргетных препаратов в качестве терапии 1-й линии и ингибитора mTOR в качестве терапии 2-й линии (92 %) или в обратной последовательности (8 %) [46]. Хотя не было выявлено никаких значимых различий по ВВП (представлявшей собой основной оцениваемый параметр) между 2 препаратами (медиана ВВП составила 3,6 и 3,7 мес соответственно), обращал на себя внимание тот факт, что медиана ВВП в обеих терапевтических группах была существенно выше, чем в группе плацебо в исследовании RECORD-1 (где во всех подгруппах она составила 1,8–1,9 мес). Это позволяет предполагать более высокую активность сорафениба и довитиниба по данному показанию. В контексте настоящего обсуждения подобные доказательные данные важны в связи с тем, что они дополнительно говорят об эффективности последовательности ИТК → ингибитор mTOR → ИТК в лечении МПП, а также подтверждают мнение о том, что одной из задач лечения должно являться непрерывное продолжение терапии со сменой препаратов.

Представленные недавно предварительные результаты исследования II фазы RECORD-3 дополнительно говорят в поддержку выбора в качестве стандартной последовательности лечения сунитиниба как терапии 1-й линии с последующим назначением эверолимуса при прогрессировании заболевания, при этом в публикации делаются выводы об особой значимости правильного выбора последовательности назначения препаратов [47]. В данном исследовании пациенты с МПП, ранее не получавшие лечение, были рандомизированы в группу сунитиниба с последующим назначением эверолимуса при прогрессировании заболевания либо в обратной последовательности. Хотя в этом исследовании не были получены данные в поддержку назначения эверолимуса в качестве терапии 1-й линии, его результаты еще раз подтвердили целесообразность назначения эверолимуса после сунитиниба. Согласно предварительному анализу ОВ в группе, получавшей эверолимус после сунитиниба, медиана ОВ достигла беспрецедентного значения 32,0 мес по сравнению с 22,4 мес при выборе обратной последовательности (ОР 1,24; 95 % ДИ 0,94–1,64). Будет также интересно выяснить, удастся ли добиться еще более высоких значений медианы ОВ, нежели 32 мес, в отдельной подгруппе пациентов, получающих другой ИТК после схемы сунитиниб → эверолимус. Было бы логичным предполагать, что так и будет, учитывая, скорее всего, лучший функциональный статус у пациентов, перехо-

дящих на терапию 3-й линии, а также учитывая, по-видимому, сохраняющуюся противоопухолевую активность ИТК после прогрессирования заболевания, произошедшего в ходе применения схемы ИТК → ингибитор mTOR, согласно результатам исследования GOLD [46]. Тем не менее не представляется возможным делать окончательные выводы до получения результатов завершающего анализа.

#### Равноценны ли ингибиторы mTOR в лечении МПП?

Как эверолимус, так и темсиролимус представляют собой функциональные аналоги рапамицина (сиролимуса) и относятся к классу препаратов, известных под названием «ингибиторы mTOR». Эверолимус является активным препаратом, в то время как темсиролимус представляет собой пролекарство по отношению к рапамицину, образуемому в процессе метаболизма в печени [48]. Действие каждого препарата в лечении МПП изучалось в отдельности; существующими клиническими руководствами, а также утвержденными показаниями к применению предусмотрены различные роли этих препаратов в составе имеющегося арсенала методов лечения (см. табл. 1) [4, 5]. Более того, различаются и режимы применения этих препаратов: эверолимус принимается ежедневно внутрь, в то время как темсиролимус вводится с помощью внутривенных инъекций еженедельно [48, 49]. Эверолимус быстро всасывается после приема внутрь, его биодоступность составляет около 30 %, и он метаболизируется цитохромами CYP3A4 и CYP2C8 с образованием 6 различных метаболитов. Средний период полувыведения эверолимуса составляет 30 ч, выводится в основном с желчью. Подобный период полувыведения позволяет принимать его лишь 1 раз в сутки, и этот режим обеспечивает неизменное сохранение адекватных системных уровней препарата, сводя к минимуму колебания его концентраций. Поскольку темсиролимус вводится внутривенно, его биодоступность не зависит от приема пищи или варибельности всасывания в желудочно-кишечном тракте. Темсиролимус быстро метаболизируется цитохромом CYP3A4 с формированием рапамицина, средний период полувыведения которого составляет 56 ч (что позволяет вводить препарат 1 раз в неделю) и выводится в первую очередь через желудочно-кишечный тракт [48].

Несмотря на различия в режимах терапии, профили токсичности эверолимуса и темсиролимуса остаются относительно схожими [50–52]. Интересно отметить, что рекомендованная доза и режим приема, предложенные для эверолимуса в исследованиях I фазы (10 мг/сут внутрь) [49, 50, 53], совпадают с зарегистрированными, в то время как оптимальная доза темсиролимуса для внутривенного введения, применявшаяся в исследованиях I и II фазы (220 мг/м<sup>2</sup>/нед) [51, 54], существенно выше зарегистрированной дозы (25 мг/нед).

Несмотря на существующие различия между препаратами, результаты анализов практики их назначения в США говорят о том, что зачастую эверолимус и темсиrolимус назначаются вне рекомендаций, предусмотренных действующими руководствами [55]. В США это может быть связано с финансовыми особенностями, склоняющими выбор в пользу внутривенного введения. Тем не менее в Евросоюзе подобные административные нюансы не применимы; важно, чтобы оба этих препарата использовались в рамках соответствующей линии терапии и в адекватной группе пациентов. Исходя из имеющегося объема клинических данных, зарегистрированных показаний и клинических руководств эверолимус представляется предпочтительным ингибитором mTOR для применения у пациентов, которым уже проведена терапия 1-й линии.

#### **Практические аспекты назначения терапии**

Эверолимус был зарегистрирован в августе 2009 г. для лечения МРП после прогрессирования заболевания, произошедшего при применении VEGF-таргетных препаратов, и уже назначен более чем 100 тыс. пациентам по всему миру по тем или иным показаниям. Акситиниб был зарегистрирован в Европе в качестве терапии 2-й линии МРП в сентябре 2012 г. В настоящее время по каждому из препаратов имеется достаточный объем доказательных данных в поддержку его назначения в качестве компонента последовательной терапии, при этом в исследовании RECORD-3 были получены результаты применения последовательности ИТК → ингибитор mTOR, отражающей современную клиническую практику, с достижением показателей ОВ, весьма существенных для МРП [47]. Поскольку менее 20 % пациентов в Европе фактически получают терапию 3-й линии по поводу МРП [8, 26], использование столь эффективного препарата, как эверолимус, лишь на 3-й линии терапии представляется «ложной экономией», потенциально уменьшающей ту пользу, которую могло бы принести данное лекарственное средство. Более того, результаты недавно проведенного исследования GOLD позволяют предполагать возможность дальнейшей эффективности ИТК и в качестве терапии 3-й линии [46], что позволяет использовать в клинической практике достаточно рациональную последовательность назначения препаратов: ИТК → ингибитор mTOR → ИТК. В исследованиях, проводимых в настоящее время, изучаются новые препараты для лечения МРП, включая ниволумаб, представляющий собой ингибитор PD-1, а также кабозантиниб — ИТК с двойным действием в отношении сигнальных путей рецепторов VEGF и MET. Эти препараты в ближайшее вре-

мя могут придать особую актуальность обсуждаемой проблеме, возможно, позволив оптимизировать назначение препаратов практическими врачами и привнеся ряд новых аспектов контроля над проявлениями токсичности при РП.

Клиницистам представляется важным использовать дополнительные параметры, выходящие за рамки ВБП, при обсуждении возможностей лечения МРП с конкретными пациентами. Для планирования терапии необходимо учитывать долгосрочные перспективы лечения конкретного пациента, включая качество жизни и достижение баланса между контролем имеющихся клинических проявлений и контролем над нежелательными явлениями, который позволил бы избежать приостановления терапии или снижения доз. С учетом отсутствия методов радикального излечения заболевания важной задачей противоопухолевой терапии является сохранение качества жизни, в связи с чем приоритетом должно стать назначение такого препарата для 2-й линии терапии, который позволил бы адекватно добиться этой цели, сведя к минимуму частоту нежелательных явлений и обеспечив стабильность режима дозирования.

#### **Заявление о возможных конфликтах интересов**

Joaquim Bellmunt до апреля 2013 г. получал выплаты от компаний Astellas, Bayer, GlaxoSmithKline, J&J, Novartis, Pfizer и Roche, а также выступал на экспертных советах, проводимых компаниями GlaxoSmithKline и Astellas.

Emiliano Calvo получал исследовательские гранты от компаний Astellas, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer и Roche, а также выступал на экспертных советах, проводимых компаниями Astellas, GlaxoSmithKline, Novartis и Pfizer.

Viktor Grünwald получал выплаты от компаний Astellas, Bayer, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer и Roche, а также выступал на экспертных советах, проводимых компаниями Astellas, Bayer, GlaxoSmithKline, Novartis и Pfizer.

#### **Финансовая поддержка**

Данная рукопись была разработана с поддержкой компании WG Consulting Healthcare Ltd., которая была реализована в рамках неограниченного образовательного гранта, предоставленного компанией «Новартис», лишь для помощи с форматированием и практическим обеспечением публикации.

#### **Примечания**

Авторы несут единоличную ответственность за написание данной рукописи и за принятие решения о ее подаче на публикацию.



Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584–90.
2. 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;28:1061–8.
3. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26:5422–8.
4. Ljungberg B., Cowan N.C., Hanbury D.C. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 2010;58:398–406.
5. Escudier B., Eisen T., Porta C. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl. 7):vii 65–71.
6. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722–31.
7. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271–81.
8. Levy A., Menard J., Albiges L. et al. Second line treatment of metastatic renal cell carcinoma: the Institut Gustave Roussy experience with targeted therapies in 251 consecutive patients. *Eur J Cancer* 2013;49:1898–904.
9. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116:4256–65.
10. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449–56.
11. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931–9.
12. Motzer R.J., Escudier B., Tomczak P. et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:552–62.
13. Harrison M.R., George D.J., Walker M.S. et al. “Real world” treatment of metastatic renal cell carcinoma in a joint community-academic cohort: progression-free survival over three lines of therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11:441–50.
14. Matrana M.R., Duran C., Shetty A. et al. Outcomes of patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with pazopanib after disease progression with other targeted therapies. *Eur J Cancer* 2013;49:3169–75.
15. Rautiola J., Utraiainen T., Peltola K. et al. Pazopanib after sunitinib failure in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 2014;53:113–8.
16. Hainsworth J.D., Rubin M.S., Arrowsmith E.R. et al. Pazopanib as second-line treatment after sunitinib or bevacizumab in patients with advanced renal cell carcinoma: A Sarah Cannon Oncology Research Consortium Phase II trial. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11:270–5.
17. Park K., Lee J.L., Park I. et al. Comparative efficacy of vascular endothelial growth factor (VEGF) tyrosine kinase inhibitor (TKI) and mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor as second-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma after the failure of first-line VEGF TKI. *Med Oncol* 2012;29:3291–7.
18. Calvani N., Morelli F., Leo S. et al. Sequential use of sorafenib and sunitinib in advanced renal cell carcinoma: does the order of sequencing matter? *Med Oncol* 2012;29:1908–13.
19. Porta C., Procopio G., Carteni G. et al. Sequential use of sorafenib and sunitinib in advanced renal-cell carcinoma (RCC): an Italian multicentre retrospective analysis of 189 patient cases. *BJU Int* 2011;108:E250–7.
20. Di Lorenzo G., Carteni G., Autorino R. et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinibrefractory metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4469–74.
21. Dudek A.Z., Zolnierek J., Dham A. et al. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115:61–7.
22. Busch J., Seidel C., Kempkensteffen C. et al. Sequence therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: comparison of common targeted treatment options following failure of receptor tyrosine kinase inhibitors. *Eur Urol* 2011;60:1163–70.
23. Garcia J.A., Hutson T.E., Elson P. et al. Sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma refractory to either sunitinib or bevacizumab. *Cancer* 2010;116:5383–90.
24. Bergmann L., Goebell P.J., Kube U. et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma after failure of initial vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (VEGFr-TKI) therapy: results of an interim analysis of a non-interventional study. *Onkologie* 2013;36:95–100.
25. Chen C.C., Hess G.P., Liu Z. et al. Second-line treatment outcomes after first-line sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2012;10:256–61.
26. Iacovelli R., Carteni G., Sternberg C.N. 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.
27. Hutson T., 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* 2013 Dec 2. [Epub before print].
28. 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;48:333–9.
29. Cella D. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma: the importance of patient-reported outcomes. *Cancer Treat Rev* 2009;35:733–7.
30. Gupta K., Miller J.D., Li J.Z. et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008;34:193–205.
31. Wagner L.I., Wenzel L., Shaw E., Cella D. Patient-reported outcomes in phase II cancer clinical trials: lessons learned and future directions. *J Clin Oncol* 2007;25:5058–62.
32. Escudier B.J., Porta C., Bono P. et al. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): results of a randomized double-blind, placebocontrolled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)—PISCES study, NCT 01064310. *J Clin Oncol* 2012;30(June 20 Supplement):CRA4502.
33. Cella D., Escudier B., Rini B. et al. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. *Br J Cancer* 2013;108:1571–8.
34. Cella D., Escudier B., Rini B. et al. Time to deterioration (TTD) in patient-reported outcomes in phase 3 AXIS trial of axitinib vs sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Eur J Cancer* 2011;47(Suppl. 1). Abstr 3006.
35. Rini B.I., Garrett M., Poland B. et al. Axitinib in metastatic renal cell carcinoma: results of a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *J Clin Pharmacol* 2013;53:491–504.
36. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–34.

37. 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 secondline VEGF-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma patients. *Target Oncol* 2013;8:203–9.
38. Zimmermann K., Schmittel A., Steiner U. et al. Sunitinib treatment for patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma after progression on sorafenib. *Oncology* 2009;76:350–4.
39. Tamaskar I., Garcia J.A., Elson P. et al. Antitumor effects of sunitinib or sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma who received prior antiangiogenic therapy. *J Urol* 2008;179:81–6.
40. Azam F., Mehta S., Harris A.L. Mechanisms of resistance to antiangiogenesis therapy. *Eur J Cancer* 2010;46:1323–32.
41. Bergers G., Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer* 2008;8:592–603.
42. Rini B. New strategies in kidney cancer: therapeutic advances through understanding the molecular basis of response and resistance. *Clin Cancer Res* 2010;16:1348–54.
43. Blesius A., Beuselink B., Chevreau C. et al. Are tyrosine kinase inhibitors still active in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with a tyrosine kinase inhibitor and everolimus? Experience of 36 patients treated in France in the RECORD-1 Trial. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11:128–33.
44. 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;58:906–11.
45. Grunwald V., Seidel C., Fenner M. et al. Treatment of everolimus-resistant metastatic renal cell carcinoma with VEGF-targeted therapies. *Br J Cancer* 2011;105:1635–9.
46. Motzer R., Szczylik C., Vogelzang N.J. et al. Phase 3 trial of dovitinib vs sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after 1 prior VEGF pathway-targeted and 1 prior mTOR inhibitor therapy. *European Congress of, Cancer* 2013:Abstr LBA-34.
47. Motzer R., Barrios C., Kim T. et al. RECORD-3: phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2013;31. Abstr 4504.
48. Danesi R., Boni J.P., Ravaud A. Oral and intravenously administered mTOR inhibitors for metastatic renal cell carcinoma: pharmacokinetic considerations and clinical implications. *Cancer Treat Rev* 2013;39:784–92.
49. Tabernero J., Rojo F., Calvo E. et al. Dose- and schedule-dependent inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway with everolimus: a phase I tumor pharmacodynamic study in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2008;26:1603–10.
50. O'Donnell A., Faivre S., Burris 3<sup>rd</sup> H.A. et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2008;26:1588–95.
51. Raymond E., Alexandre J., Faivre S. et al. Safety and pharmacokinetics of escalated doses of weekly intravenous infusion of CCI-779, a novel mTOR inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2336–47.
52. Hidalgo M., Buckner J.C., Erlichman C. et al. A phase I and pharmacokinetic study of temsirolimus (CCI-779) administered intravenously daily for 5 days every 2 weeks to patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:5755–63.
53. Tanaka C., O'Reilly T., Kovarik J.M. et al. Identifying optimal biologic doses of everolimus (RAD001) in patients with cancer based on the modeling of preclinical and clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic data. *J Clin Oncol* 2008;26:1596–602.
54. Atkins M.B., Hidalgo M., Stadler W.M. et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:909–18.
55. Vogelzang N.J., Bhor M., Liu Z. et al. Everolimus vs. temsirolimus for advanced renal cell carcinoma: use and use of resources in the US Oncology Network. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11:115–20.
56. Pfizer Inc., Axitinib (AG-013736) for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. FDA Oncologic Drugs Advisory Committee Briefing Document (NDA 202324), 2011.