

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, д.м.н., профессор, К.М. НЮШКО, к.м.н., А.С. КАЛПИНСКИЙ, к.м.н.

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

# ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ

## В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

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 мПР, метастазами в головном мозге, у пожилых пациентов и больных с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в гемодиализе. Несмотря на меньшие показатели частоты объективных ответов, выживаемость без прогрессирования у данной категории больных по сравнению с пациентами со светлоклеточным мПР оказалась сопоставимой, а общая выживаемость чуть ниже, чем в регистрационном рандомизированном клиническом исследовании.

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

B.Y. ALEXEEV, MD, Prof., K.M. NYUSHKO, PhD in medicine, A.S. KALPINSKY, PhD in medicine

Gertzen Moscow Scientific and Research Oncologic University – a branch of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiologic Center of the Ministry of Health of Russia

### TARGET THERAPY IN PATIENTS OF LIVER METASTATIC CANCER PATIENTS IN REAL CLINICAL PRACTICE

The article presents the findings of clinical studies with use of sunitinib with advanced inclusion criteria and of non-randomized studies in which sunitinib clinical effectiveness is proved in patients with unfavorable forecast of the therapy course, non clear-cell variants of mRCC, metastases in the brain, in elderly patients and in patients at the terminal stage of the renal insufficiency requiring hemodialysis. Despite lower values of objective response frequency, the survival rate without progressing in this category of patients as compared to patients with small-cell mRCC was comparable and the total survival rate was a little lower than in the registration randomized clinical study.

**Keywords:** metastatic small-cell cancer, target therapy, tyrosine kinase inhibitors, sunitinib.

В реальной клинической практике популяция больных мПР более гетерогенна, встречаются пациенты с несветлоклеточными вариантами мПР, 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 у этих 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 мПР, метастазами в головном мозге, у пожилых пациентов и больных с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в гемодиализе. Несмотря на меньшие показатели частоты объективных ответов, выживаемость без прогрессирования у данной категории больных по сравнению с пациентами, включенными в исследование III фазы, оказалась сопоставимой, а общая выживаемость чуть ниже, чем в регистрационном рандомизированном клиническом исследовании.

Среди злокачественных новообразований мочеполовой системы одно из ведущих мест в мире по заболеваемо-

сти занимает почечно-клеточный рак (ПР). Так, в 2012 г. зарегистрировано более 337 тыс. первичных больных ПР и 143 369 пациентов погибло от этого заболевания [1]. В России в 2015 г. зарегистрировано 20 365 новых случаев заболевания ПР, что составило 3,92% в структуре онкологической заболеваемости. По темпам прироста заболеваемости за последние 10 лет ПР по-прежнему занимает одно из ведущих мест (29,39%). Абсолютное число умерших от ПР в России в 2015 г. составило 8 430 человек, причем в последние 3 года впервые отмечен спад смертности на 7,08%, который, вероятно, обусловлен ранней диагностикой и появлением более эффективных методов лечения поздних стадий заболевания [2].

С появлением группы таргетных препаратов прогноз заболевания больных метастатическим ПР (мПР) значительно улучшился. В клинических исследованиях II и III фазы таргетные препараты продемонстрировали уникальные результаты: увеличение выживаемости без прогрессирования, а также общей выживаемости больных мПР при умеренно выраженной токсичности. Однако большинство клинических исследований провели на тщательно отобранной популяции пациентов с преимущественно светлоклеточными вариантами мПР без метастазов в головном мозге и с соматическим статусом по

шкале ECOG 0-1. В то же время в рутинной практике мы сталкиваемся с больными с несветлоклеточными вариантами ПКР, метастазами в головном мозге и с соматическим статусом по шкале ECOG > 1, в связи с чем возникают вопросы об эффективности и целесообразности применения таргетных препаратов у этой группы больных.

Светлоклеточный вариант ПКР диагностируют более чем у 85% больных мПКР. У большинства из них присутствует мутация гена von Hippel – Lindau (VHL) и активирован патогенетический путь, ассоциированный с фактором, индуцированным гипоксией HIF (HIF – Hypoxia-Inducible Factor) и сосудисто-эндотелиальным фактором роста VEGF (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor), при которых таргетная терапия эффективна. При несветлоклеточных вариантах мПКР мутации гена VHL обычно не обнаруживают, однако выявляется гиперэкспрессия рецепторов VEGF и/или их лигандов у больных папиллярным и хромофобным мПКР. Кроме того, у больных хромофобным мПКР выявляют избыточную экспрессию киназы KIT, а также диагностируют мутации c-Met у больных наследственным папиллярным ПКР 1-го типа и мутации фумаратгидратазы у больных папиллярным ПКР 2-го типа. Эти изменения в конечном итоге также приводят к накоплению фактора, индуцируемого гипоксией HIF, и в результате к избыточной экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF и тромбоцитарного фактора роста PDGF, рецепторы которых ингибируют большинство таргетных препаратов, и в частности сунитиниб, один из первых таргетных препаратов. В связи с этим обширно исследуется применение таргетной терапии у данной группы больных [3].

Авторы во главе с Т.К. Choueiri одними 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 двух областей выявили у 16 (30%) из 53 больных и 33 (62%) пациента получили предшествующую терапию (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, а сорафениб – 33 (62%) пациента. По данным авторов, общая частота объективных ответов, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость включенных больных составили – 10%; 8,6 и 19,6 мес. соответственно. Показатели частоты объективных ответов и выживаемости без прогрессирования 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, получавшей сорафениб. Выживаемость без прогрессирования также оказалась более продолжительной у больных, принимавших сунитиниб, чем сорафениб (11,9 мес. против 5,1 мес.,  $p = 0,002$ ). В заключение авторы сделали выводы об эффективности применения сунити-

ниба у больных хромофобным и папиллярным вариантами мПКР [4, 5].

В рандомизированном исследовании II фазы Lee J.-L. с соавт. оценили эффективность таргетной терапии сунитинибом у больных несветлоклеточными вариантами мПКР. В исследование не включали больных раком собирательных трубочек и больных с опухолями, содержащими саркоматоидный компонент без четко идентифицируемых вариантов мПКР. Пациенты получали сунитиниб в стандартной дозе 50 мг в день, в режиме 4 недели лечения с последующим 2-недельным перерывом. Из 31 включенного больного у 24 (77%) в анамнезе была нефрэктомия. Согласно критериям MSKCC (Memorial Sloan – Kettering Cancer Center – Мемориальный онкологический центр им. Слоуна – Кеттеринга) неблагоприятный прогноз выявлен у 8 (26%) пациентов и промежуточный прогноз – у 14 (45%). Папиллярный мПКР диагностирован у 22 (71%) пациентов и у 3 (10%) больных – хромофобный мПКР. Частичный ответ зарегистрировали у 11 (36%) пациентов и стабилизацию опухолевого процесса еще у 17 (55%) пациентов. Средняя продолжительность ответа составила 12,7 мес. (95%-ный доверительный интервал [ДИ], 6,3–19,1 мес.), а медиана выживаемости без прогрессирования – 6,4 мес. (95% ДИ, 4,2–8,6 мес.). Медиана времени наблюдения составила 18,7 мес. (95% ДИ, 13,7–23,7 мес.), а медиана общей выживаемости – 25,6 мес. (95% ДИ, 8,4–42,9 мес.). Профиль токсичности препарата был сопоставим с предыдущими исследованиями [3].

**Среди злокачественных новообразований мочеполовой системы одно из ведущих мест в мире по заболеваемости занимает почечно-клеточный рак. В России в 2015 г. зарегистрировано 20 365 новых случаев заболевания ПКР, что составило 3,92% в структуре онкологической заболеваемости**

Группа исследователей во главе с Victoria Kunene изучила эффективность таргетной терапии сунитинибом у 23 пациентов мПКР с саркоматоидным компонентом. Авторы ретроспективно оценили общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования и частоту объективных ответов, а также изучили влияние на клинический исход функционального статуса, прогностической группы риска и доли саркоматоидного компонента. Медиана общей выживаемости составила 15,7 мес. (95% ДИ, 5,0–21,2). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,7 мес. (95% ДИ, 3,2–12,6). Объективный ответ зарегистрировали у 7 (30%) пациентов, стабилизацию заболевания – у 5 (22%) пациентов и прогрессирование заболевания – у 11 (48%) больных. Медиана общей выживаемости 13 (56,5%) больных с функциональным статусом 0 до 1 составила 20,9 мес. (95% ДИ, 9,7–63,3), тогда как медиана общей выживаемости 10 (43,5%) пациентов с функциональным статусом от 2 до 3 составила 5,0 мес. (95% ДИ, 1,1–16,5). Объективный ответ зарегистрировали только у 13 (56,5%) больных с функциональным статусом

0 до 1. Группы прогноза по критериям Neng и доля саркоматоидного компонента не оказывали влияния на эффективность 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 риск-адаптированная терапия остаются важным направлением у данной группы больных [6].

В 2016 г. Armstrong A. с 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 прогностических групп по шкале 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 г. по октябрь 2013 г. в исследование включили 108 пациентов из 17 центров и трех стран, 57 больных рандомизировали в группу получения эверолимуса и 51 пациента – в группу сунитиниба. Больные получали терапию в стандартных дозировках и режимах. Средний возраст больных составил 63 года, в исследовании преобладали мужчины (75%). Папиллярный вариант

мПКР верифицировали у 66% пациентов, хромофобный мПКР – у 15% и неклассифицируемые варианты мПКР – у 19%. В исследовании преобладали больные с благоприятным (27%) и промежуточным (59%) прогнозом согласно критериям MSKCC. На момент завершения исследования в декабре 2014 г. зарегистрировали 8 случаев прогрессирования опухолевого процесса, 53 смерти, 2 пациента продолжали лечение в исследовании. Сунитиниб значительно увеличивал выживаемость без прогрессирования 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 выживаемость без прогрессирования в группах благоприятного и промежуточного прогноза согласно критериям MSKCC, а также у больных папиллярным и неклассифицируемым вариантами мПКР, в то время как эверолимус увеличивал показатели выживаемости без прогрессирования в группе неблагоприятного прогноза и у пациентов с хромофобным вариантом мПКР (табл. 1). Препараты оксигенности препаратов был ожидаемым, наиболее распространенными побочными эффектами 3–4-й степени тяжести были гипертония (12 [24%] из 51 пациента в группе сунитиниба против одного [2%] из 57 пациентов в группе эверолимуса), инфекция (шесть [12%] против четырех [7%]), диарея (четыре [10%] против одного [2%]), пневмонит (ни одного против пяти [9%]), стоматит (ни одного против пяти [9%]) и ладонно-подошвенный синдром (четыре [8%] против ни одного).

Авторы пришли к выводу, что у пациентов с несветлоклеточными вариантами мПКР сунитиниб улучшал выживаемость без прогрессирования по сравнению с эверолимусом, однако, учитывая неоднородность этой группы больных, необходимо проведение исследований, учитывающих генетические, гистологические и прогностические факторы [7].

Большая часть больных мПКР относится к группе благоприятного и промежуточного прогноза согласно критериям MSKCC, но тем не менее 15–20% пациентов характеризуются неблагоприятным прогнозом, у которых наблюдают агрессивный, быстро прогрессирующий мПКР. Несмотря на улучшение прогноза заболевания у больных мПКР на фоне таргетной терапии, эта категория пациентов остается сложной и трудно поддающейся лечению группой больных с показателями общей выживаемости менее 1 года. Согласно данным рандомизированного исследования, в настоящее время единственным препаратом, рекомендуемым в первой линии терапии, является темсиролимус, однако существуют также данные нерандомизированных исследо-

**Таблица 1. Результаты международного рандомизированного исследования ASPEN [7]**

	Эверолимус (n = 57)	Сунитиниб (n = 51)	Отношение рисков (80% ДИ)	P
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес.	5,6	8,3	1,41	0,16
(80% ДИ)	(5,5–6,0)	(5,8–11,4)	(1,03–1,92)	
<b>Гистологические варианты ПКР</b>				
Папиллярный	5,7	8,1	1,52 (1,05–2,20)	
Хромофобный	1,0	5,5	0,71 (0,31–1,65)	
Неклассифицированный	5,6	11,5	2,55 (1,01–6,45)	
<b>Группа риска</b>				
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 общей выживаемости (мес., 95% ДИ)	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 > 3-й степени тяжести, связанные с лечением, %	47%	65%	-	-

ваний, в которых продемонстрирована эффективность сунитиниба в этой группе пациентов [8].

Так, J.-L. Lee с соавт. включили в исследование 88 больных мПКР неблагоприятного прогноза. Светлоклеточный мПКР диагностировали у 71 (81%) больного. Нефрэктомия в анамнезе выполнена 52 (59%) больным. Сунитиниб получили 76 (86%) пациентов, сорафениб – 10 (11%) больных. Из 85 больных с наличием измеряемых очагов у 19 (22%) пациентов зарегистрировали объективный ответ, причем в группе сунитиниба частота объективных ответов оказалась 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 составила 5 мес. (95% ДИ, 3,5–6,5 мес.), а медиана общей выживаемости составила 9,3 мес. (95% ДИ, 7,1–11,5 мес.). Независимыми прогностическими факторами, оказывавшими влияние на общую выживаемость, 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. Так, в ретроспективном исследовании, в которое в период с 01/2005 по 12/2008 включили 139 больных мПКР, изучили влияние расположения 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, > 1 метастатического органа, уровень лактатдегидрогеназы > 1,5 раза выше верхней границы нормы, общее состояние больного по шкале ECOG > 1 или более, уровень тромбоцитов > 400,000/мм<sup>3</sup> и нейтрофилов > 4,500/мм<sup>3</sup>. При медиане времени наблюдения 36,7 мес. медиана выживаемости без прогрессирования составила 12 мес. и медиана общей выживаемости – 26 мес. Частота объективного ответа составила 49%. При сравнительном анализе у больных с костными метастазами мПКР регистрировали меньшую частоту ответов на терапию (37%), худшие показатели медианы выживаемости без прогрессирования (7 мес.) и общей выживаемости (18 мес.) по сравнению с больными мПКР, у которых не было костных метастазов и частота ответов составила 55%, медиана выживаемости без прогрессирования составила 18 мес.;  $p < 0,0001$  и медиана общей выживаемости – 38 мес.;  $p = 0,0001$ . При многофакторном анализе наличие костных метастазов было главной независимой переменной, связанной с низкой выживаемостью без прогрессирования ( $p < 0,003$ ) и общей выживаемостью ( $p = 0,04$ ). У пациентов с наличием только метастазов в легких и/или метастазов в лимфатических узлах наблюдали наибольшую

частоту ответов (60%), лучшие показатели медианы выживаемости без прогрессирования (19 против 11 мес.;  $p = 0,011$ ) и более продолжительную медиану общей выживаемости (21 мес. против еще не достигнутых значений,  $p = 0,026$ ). При многофакторном анализе выявлено, что наличие метастазов в легких и/или лимфатических узлах – независимые факторы, связанные с самыми продолжительными показателями выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости ( $p = 0,04$ ). Наличие метастазов в печени не влияло на медиану выживаемости без прогрессирования (11 против 12 мес.;  $p = 0,398$ ) и общей выживаемости (19 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, общей и выживаемости без прогрессирования [10].

Наиболее крупным исследованием, подтвердившим эффективность таргетных препаратов, 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 из стран, где сунитиниб еще не был одобрен для лечения мПКР. Согласно дизайну исследования, включали больных с гистологически подтвержденным мПКР, с предшествующей терапией цитокинами или без нее, также включали больных с неблагоприятным прогнозом, возрастом старше 65 лет, с несветлоклеточными вариантами мПКР, бессимптомными метастазами в головном мозге и пациентов с соматическим статусом по шкале ECOG более 2. Сунитиниб применяли в стандартном режиме, перорально по 50 мг ежедневно в течение 4 недель, затем перерыв – 2 недели [11–13].

**Наиболее крупным исследованием, подтвердившим эффективность таргетных препаратов, стало исследование сунитиниба с расширенными критериями включения, приближенными к реальным показателям в популяции больных мПКР**

С июня 2005 г. по декабрь 2007 г. в 52 странах мира в исследование включили 4 577 больных. Анализ выполнили на 4 543 больных мПКР, получивших не менее одной дозы сунитиниба. Популяция больных была представлена 1 485 (33%) пожилыми пациентами старше 65 лет, 338 (7%) больными с метастазами в головном мозге, 634 (14%) пациентами с соматическим статусом по шкале ECOG > 2 и 532 (12%) больными с несветлоклеточными вариантами мПКР (табл. 2). Около 26% больных относились к группе неблагоприятного прогноза согласно критериям MSKCC. Медиана полученных курсов лечения составила 6 курсов (1–57 курсов) 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 цитокиновой терапии. На момент проведения заключительного анализа 4 298 (95%) больных завершили

**Таблица 2. Характеристики общей группы больных и подгруппы больных из Центральной и Восточной Европы в исследовании сунитиниба с расширенными критериями включения [13–14]**

Характеристики	Общая группа	Подгруппа из Центральной и Восточной Европы
	Сунитиниб (n = 4 543)	Сунитиниб (n = 401)
Возраст, медиана (ИКР), лет	59,0 (19,0–89,0)	58 (19–79)
Возраст > 65 лет, n (%)	1 485 (33)	89 (22,2%)
Мужчины/женщины, n (%)	3 364/1179 (74/26)	298/103 (74,3/25,7%)
<b>ECOG статус, n (%)</b>		
0	1 868 (41)	142 (35,4)
1	1 949 (43)	200 (49,9)
2	547 (12)	48 (11,9)
3	80 (2)	4 (1,0)
4	7 (<1)	-
<b>Гистологический вариант, n (%)</b>		
Светлоклеточный	4 010 (88)	375 (93,8)
Несветлоклеточный	532 (12)	28 (7)
Нефрэктомия в анамнезе, n (%)	4 044 (89)	374 (93,3)
<b>Органы с метастазами, n (%)</b>		
Легкие	3 469 (76)	-
Лимфатические узлы	2 531 (56)	-
Кости	1 593 (35)	-
Печень	1 271 (28)	-
Головной мозг	312 (7)	-
<b>Предшествующая системная терапия, n (%)</b>		
Антиангиогенная	40 (10)	12 (3)
Цитокиновая	1096 (68)	247 (61,6)
<b>Модифицированная группа риска по критериям MSKCC, n (%)</b>		
Благоприятный	915 (20)	163 (40,6)
Промежуточный	1 495 (33)	184 (45,9)
Неблагоприятный	1 177 (26)	37 (9,2)
<b>Группы риска согласно прогностической модели IMDC, n (%)</b>		
Благоприятный	988 (22)	-
Промежуточный	2 188 (48)	-
Неблагоприятный	889 (20)	-

лечение, из них 39% больных прекратили лечение в связи с неэффективностью проводимой терапии, 21% пациентов по причине смерти, 16% больных в связи с возникновением серьезных побочных эффектов, 9% больных отозвали согласие и 3% пациентов были потеряны в период наблюдения [13].

В анализ эффективности терапии включили 4 219 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. 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. Дозировку уменьшили до 37,5 мг в день 34% пациентов, до 25 мг/сут – 15% пациентов, а 12,5 мг в день получили 1% пациентов. 70 пациентов (2%) получили терапию в дозировке 37,5 мг/сут без перерывов. Дозировку сунитиниба чаще снижали у больных, ранее получавших терапию цитокинами, по сравнению с теми, кто ранее не получал цитокины (51% против 47%).

**Проведенное исследование с расширенными критериями включения продемонстрировало эффективность и безопасность применения сунитиниба у пациентов неблагоприятной группы, которых обычно не включают в клинические исследования**

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% пациентов. Частота стабилизации опухолевого процесса в группах больных в возрасте старше 65 лет и с несветлоклеточными вариантами ПКР была схожа 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 оказалась ниже, чем в общей популяции (табл. 3) [13].

Медиана выживаемости без прогрессирования в общей популяции исследуемых больных составила 9,4 мес. (95% ДИ: 8,8–10,0) и медиана общей выживаемости – 18,7 мес. (95% ДИ: 17,5–19,5) с незначительными различиями в группах больных с предшествующей цитокиновой терапией и без нее. Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у больных старше 65 лет (10,1 и 18,1 мес.) сопоставимы с общей популяцией исследуемых больных и отличались в остальных группах. Наименьшие показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости зарегистрировали в группе с соматическим статусом по

**Таблица 3.** Оценка ответа на проводимое лечение в исследовании сунитиниба с расширенными критериями включения согласно критериям RECIST (Response evaluation criteria in solid tumours) [13]

	Все больные (n = 4 219)	Предшествующая цитокиновая терапия		Группы пациентов				
		Да (n = 2 907)	Нет (n = 1 312)	Возраст > 65 лет (n = 1 386)	Возраст < 65 лет (n = 2 833)	ECOG ≥ 2 (n = 587)	Несветлоклеточный мПРК (n = 505)	Метастазы в головном мозге (n = 324)
Количество больных	3 353	2 343	1 010	1 030	2 323	306	379	215
Объективный ответ, n (%)	660 (16)	444 (15)	216 (16)	195 (14)	465 (16)	32 (5)	12 (8)	30 (9)
Полные ответы	63 (1)	34 (1)	29 (2)	8 (1)	55 (2)	1 (<1)	4 (1)	3 (1)
Частичные ответы	597 (14)	410 (14)	187 (14)	187 (13)	410 (14)	31 (5)	38 (8)	27 (8)
Стабилизация ≥ 3 мес., n (%)	1 893 (45)	1 347 (46)	546 (42)	596 (43)	1 297 (46)	149 (25)	217 (43)	107 (33)
Прогрессирование или стабилизация ≤ 3 мес.	800 (19)	552 (19)	248 (19)	239 (17)	566 (20)	119 (20)	120 (24)	78 (24)
Клиническая эффективность	2 553 (61)	1 791 (62)	762 (58)	791 (57)	1 297 (62)	181 (31)	259 (51)	137 (42)

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 мПРК – 6 и 12,2 мес. соответственно (табл. 4). Сунитиниб продемонстрировал эффективность во всех прогностических группах по шкале MSKCC: в группе благоприятного прогноза медиана выживаемости без прогрессирования и общая выживаемость 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 выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости оказалась менее продолжительной 10,6 (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 3–4-й степени тяжести относили утомляемость (9%) и тромбоцитопению (10%), астению, ладонно-подошвенный синдром и нейтропению (в каж-

дом случае 7%), а также артериальную гипертензию (6%) и диарею (5%). Таким образом, общая частота зарегистрированных побочных эффектов 3–4-й степени тяжести относительно низка и составляет не более 10%, а большинство побочных эффектов обратимы и не влекут за собой необходимость отмены сунитиниба. В зависимости от индивидуальной переносимости терапии 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 неблагоприятной группы, 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 значительной степени отражает характеристики общей популяции больных [11–13].

Учитывая различия в метаболизме веществ у пациентов различных наций и народностей, интересным является

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

	Все больные (n = 4 543)	Предшествующая цитокиновая терапия		Группы пациентов				
		Да (n = 3 096)	Нет (n = 1 447)	Возраст > 65 лет (n = 1 485)	Возраст < 65 лет (n = 3 058)	ECOG ≥ 2 (n = 634)	Несветлоклеточный мПРК (n = 532)	Метастазы в головном мозге (n = 338)
n	4 219	2 907	1 312	1 386	2 833	587	505	324
Выживаемость без прогрессирования (мес.)	9,4	9,3	9,7	10,1	9,2	3,5	6,0	5,3
Общая выживаемость (мес.)	18,7	18,4	19,0	18,1	18,8	5,7	12,2	8,2

подгрупповой анализ эффективности таргетной терапии препаратом сунитиниб у пациентов центральной и восточной европейской популяции. Eduard Vrdoljak с соавт. опубликовали результаты лечения пациентов из Болгарии (n = 18), Хорватии (n = 71), Чехии (n = 50), Венгрии (n = 59),

**Сунитиниб, несмотря на невысокую частоту объективных ответов, продемонстрировал в исследовании с расширенными критериями доступа хорошую переносимость и эффективность, сопоставимую с результатами регистрационного исследования III фазы сунитиниба у больных МПКР**

Румынии (n = 52), России (n = 58), Сербии (n = 31), Словакии (n = 41) и Словении (n = 21), которые участвовали в исследовании расширенного доступа. Авторы включили в исследование 401 больного, из которых оценить отдаленные результаты оказалось возможным у 378 больных. Медиана продолжительности лечения составила 9,6 мес. (95% ДИ 8,1–11,1 мес.). К наиболее частым нежелательным эффектам ≥3-й степени относили утомляемость (7,5%), артериальную гипертензию (7,0%), тромбоцитопению (6,5%), диарею (4,2%), тошноту и ладонно-подошвенный синдром (3,7%) и нейтропению (3,0%). Медиана общей выживаемости составила 30,7 мес. (95% ДИ 23,3 мес. не достигнута). Медиана общей выживаемости оказалась более продолжительной в группе цитокинаивных пациентов, чем у больных, ранее получавших цитокины (60,8 против 27,5 мес.;  $p = 0,1324$ ). Полный ответ зарегистрировали у 4,0% пациентов, а частичный ответ – у 14,6%. Таким образом, частота объективных ответов в исследовании составила 18,5% (95% ДИ 14,7–22,8%). Медиана выживаемости без прогрессирования у данной подгруппы больных оказалась 11,6 мес. (95% ДИ 10,3–12,8 мес.). В заключение авторы отметили, что сунитиниб, несмотря на невысокую частоту объективных ответов, продемонстрировал в исследовании с расширенными критериями доступа хорошую переносимость и эффективность, сопоставимую с результатами регистрационного исследования III фазы сунитиниба у больных МПКР [14].

Учитывая наличие в анамнезе большинства пациентов нефрэктомии, у ряда больных МПКР, нуждающихся в таргетной терапии, диагностируют почечную недостаточность, требующую гемодиализа. В клинические исследования не включали пациентов, находящихся на гемодиализе. Авторы во главе с Casper J. провели ретроспективное исследование, в котором участвовали 100 гемодиализных центров в Германии. В исследование включили 28 больных, которые проходили лечение в период с ноября 2006 г. по июль 2010 г. Проанализировали данные 21 больного, средний возраст которых составил 64 года (47–82 года) и статус по ECOG-1 (0–2). Согласно критериям MKSCC 16 пациентов относились к группе промежуточного прогноза, 2 пациента – к группе благоприятного прогноза и 3 больных – к группе неблагоприятного про-

гноза. Сунитиниб применяли в следующих дозировках: 25 мг (3 больных); 37,5 мг (8 больных) и 50 мг (9 больных) в стандартном режиме 4 недели лечения и 2 недели перерыв, а одному пациенту провели терапию в режиме 50 мг непрерывно. Медиана полученных курсов составила 9 (1–18). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 15 мес. (95% ДИ 11–19) и медиана общей выживаемости 29 мес. (95% ДИ 12–47). Полную ремиссию зарегистрировали у 1 из 21 пациентов (5%), частичную ремиссию – у 10 больных (47%), стабилизацию заболевания – у 5 больных (24%), прогрессирование заболевания – у 3 (14%) больных, и результаты лечения 2 больных (10%) не оценили из-за недостатка данных. Профиль токсичности был сопоставим с данными клинических исследований. Однако зарегистрировали несколько большие частоты встречаемости тошноты (4 больных, 19%), рвоты (3 больных, 14%), артериальной гипертензии (4 больных, 19%) и сердечной недостаточности (2 балла, 10%). Снижение дозы сунитиниба у пациентов, получавших препарат в дозе 50 мг, выполнили у 5 из 10 больных. Терапию прекратили из-за побочных эффектов у 7 из 21 больных (4 из 8 пациентов с 37,5 мг, 3 из 10 больных с 50 мг сунитиниба) без предшествующего снижения дозы. В заключение авторы отметили, что таргетная терапия больных МПКР, находящихся на гемодиализе, возможна и хорошо переносима, показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости сопоставимы с результатами лечения больных с нормальной функцией почек. По мнению исследователей, ряд побочных эффектов встречается несколько чаще, что может потребовать корректировки доз [15].

**Учитывая наличие в анамнезе большинства пациентов нефрэктомии, у ряда больных МПКР, нуждающихся в таргетной терапии, диагностируют почечную недостаточность, требующую гемодиализа**

В еще одно исследование Josephs D. с соавт. включили больных со скоростью клубочковой фильтрации  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в гемодиализе. Критериям включения соответствовали 19 пациентов, 10 из которых проводили курс гемодиализа. Из 9 пациентов, не получавших гемодиализ на момент начала лекарственной терапии, медиана скорости клубочковой фильтрации составила 27 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (23–29). Медиана возраста составила 61 год (44–77 лет); у 17 пациентов зарегистрировали статус по шкале Карновского  $> 80$ ; у 8 пациентов было более двух органов метастазирования, и 17 пациентам ранее выполнили нефрэктомию. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 43 нед. (от 7 до 158+), и у шести пациентов до сих пор не зарегистрировано прогрессирование заболевания. Частичный ответ или стабилизацию заболевания зарегистрировали у 15 больных. Наиболее частые, связанные с лечением неблагоприятные явления

включали усталость, диарею, ладонно-подошвенный синдром, тошноту, рвоту и сыпь. Нежелательные явления 3-й степени тяжести зарегистрировали в общей сложности у 12 пациентов: у 7 пациентов – усталость, у 2 больных – ладонно-подошвенный синдром и по 1 пациенту – диарею, сыпь и стоматит. Только у одного пациента выявили 4-ю степень тяжести ладонно-подошвенного синдрома. При сравнении профиля токсичности выявили достоверно большую частоту диареи ( $p = 0,0002$ ), ладонно-подошвенного синдрома ( $p < 0,0001$ ) и нейтропении ( $p = 0,001$ ) в группе пациентов, находящихся на гемодиализе по сравнению с пациентами, которым не проводили гемодиализ. Сунитиниб в дозировке 50 мг применяли у 4 больных без гемодиализа и 3 пациентов, находящихся на гемодиализе, в дозировке 37,5 и 25 мг – у 5 и 2 пациентов, находящихся на гемодиализе, и у 4 и 1 пациентов без гемодиализа соответственно. Всем больным проводили таргетную терапию сунитинибом в стандартном режиме 4 недели лечения и 2 недели перерыв. Модификация дозы потребовалась 8 пациентам, но только у одного пациента прекратили лечение. Результаты этого исследования еще раз подтвердили возможность безопасного и эффективного лечения пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, сунитинибом в дозах 25–50 мг в день в стандартном режиме [16].

Таким образом, несмотря на некоторые различия молекулярных механизмов патогенеза между светлоклеточными и несветлоклеточными вариантами ПКР, проведенные клинические исследования сунитиниба с расширенными критериями включения и другие ретроспективные исследования доказали клиническую эффективность

**Результаты исследования еще раз подтвердили возможность безопасного и эффективного лечения пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, сунитинибом в дозах 25–50 мг в день в стандартном режиме**

препарата у больных с неблагоприятным прогнозом течения заболевания, несветлоклеточными вариантами ПКР, пожилого возраста и у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в гемодиализе. Показатели частоты объективных ответов, выживаемости без прогрессирования у пожилых больных, пациентов с неблагоприятным прогнозом и с несветлоклеточными вариантами мПКР по сравнению со светлоклеточным ПКР оказались сопоставимыми, а общая выживаемость чуть ниже, чем в регистрационном рандомизированном клиническом исследовании.



## ЛИТЕРАТУРА

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](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx).
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году: заболеваемость и смертность. М., 2016./Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ed.). Malignant neoplasms in Russia in 2014: disease incidence and mortality rate, M., 2016.
3. Lee J-L, Ahn J-H, Lim H-Y, Park S-H, Lee S-H, Kim T-M, Lee D-H, Cho Y-M, Song C, Hong J-H, Kim C-S & Ahn H. Multicenter phase II study of sunitinib in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. *Annals of Oncology*, 2012, 23: 2108–2114.
4. Plantade BA, Choueiri BT, Escudier BB 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 TK, Plantade A, Elson P et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 127–131.
6. Kunene V, Miscoria M, Pirrie S, Islam MR, Afshar M, Porfiri E. Sarcomatoid renal cell carcinoma: clinical outcome and survival after treatment with sunitinib. *Clin Genitourin Cancer*, 2014 Aug, 12(4): 251–5.
7. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, Broderick S, Stadler WM, Jones RJ 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, Lo Re G, Ricotta R, Ruggeri EM, Sabbatini R, Santini D, Vaccaro V, Milella M. Management of metastatic renal cell carcinoma patients with poor-risk features: current status and future perspectives. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013 Jun, 13(6): 697–709.
9. Lee J-L, Park I, Park K, Park S, Ahn Y, Ahn J-H, Kim T-W. 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: 687–693.
10. Beuselink B, Rixe O, Oudard S, Wolter P, Ayllon J, Elaidi R, Schoffski P, Scotte F, Zucman-Rossi J, Medioni J. 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 ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol*, 2009 Aug, 10(8): 757–63.
13. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*, 2015 Jun 30, 113(1): 12–9.
14. Vrdoljak E, Géczi L, Mardiac J, Ciuleanu TE, Leyman S, Zhang K, Sajben P, Torday L. Central and Eastern European Experience with Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Sub-analysis of the Global Expanded-Access Trial. *Pathol. Oncol. Res.* DOI 10.1007/s12253-014-9889-0.
15. Casper J, Goebel D, Gruenewald V, Florcken A, Mueller D, Toussaint K & Metzner B. Efficacy and safety of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma on hemodialysis. In ASCO Annual Meeting Proceedings 2011, May (Vol. 29, No. 15, suppl, p. 4646).
16. Josephs D, Hutson TE, Cowey CL, Pickering LM, Larkin JM, Gore ME et al. Efficacy and toxicity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma with severe renal impairment or on haemodialysis. *BJU international*, 2011, 108(8): 1279–1283.