

ПАЗОПАНИБ – ПРЕПАРАТ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ

Пазопаниб (Вотриент®) – пероральный низкомолекулярный мультикиназный ингибитор, который в первую очередь ингибирует рецептор 1, 2 и 3 сосудистого эндотелиального фактора роста, рецепторы α и β тромбоцитарного фактора роста эндотелия и рецепторы c-kit-фактора стволовых клеток. В предварительных экспериментах с использованием моделей ангиогенеза у мышей и кроликов пазопаниб ингибировал ангиогенез, вызванный комбинированным фактором роста эндотелия сосудов и основным фактором роста фибробластов. Хотя препарат был разработан как терапевтический мультиопухолевый агент, в настоящее время во многих странах он одобрен для применения при распространенной саркоме мягких тканей и почечно-клеточном раке (ПКР). В мультицентровых рандомизированных исследованиях по изучению эффективности пазопаниба в качестве препарата первой линии у больных с метастатическим ПКР он продемонстрировал значительно лучшую безрецидивную выживаемость (БРВ) по сравнению с цитокиновой терапией и одинаковое время до прогрессирования в случае применения сунитиниба. Кроме того, побочные эффекты, такие как нарушение функции печени и артериальная гипертензия, как правило, управляемы, и с точки зрения качества жизни и экономической эффективности пазопаниб представляется более предпочтительным агентом по сравнению с другими альтернативными препаратами.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, мультитаргетные ингибиторы тирозинкиназ, пазопаниб.

B.Ya. ALEKSEEV, I.M. SHEVCHUK

National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow

PAZOPANIB AS FIRST-LINE THERAPY FOR PATIENTS WITH METASTATIC KIDNEY CANCER

Pazopanib (Votrient®) is an oral small-molecule multi-kinase inhibitor that predominantly inhibits vascular endothelial growth factor receptor-1, -2 and -3, platelet-derived growth factor receptor- α and - β and the stem cell factor receptor c-Kit. In preliminary experiments using mouse and rabbit models of angiogenesis, pazopanib inhibited angiogenesis caused by a combined vascular endothelial growth factor and a major fibroblast growth factor. Although the drug was developed as a therapeutic multi-tumour agent, it is currently approved in many countries for the treatment of advanced soft tissue sarcoma and renal cell carcinoma (RCC). In multicentre, randomized trials of the efficacy of pazopanib as a first-line therapy in patients with metastatic RCC, progression-free survival (PFS) was significantly greater in pazopanib recipients than in cytokine recipients and pazopanib was noninferior to sunitinib with respect to time to disease progression. In addition, side effects such as liver dysfunction and hypertension can be usually managed, and pazopanib is likely to be a more preferred cost-effective option and shows better quality-of-life compared to other alternative drugs.

Keywords: metastatic renal cell carcinoma, multi-target tyrosine kinase inhibitors, pazopanib.

В последнее десятилетие таргетные противоопухолевые агенты, направленные против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) или белка рапамицина млекопитающих (mTOR), заменили цитокины, т. е. интерферон- α (ИНФ- α) и интерлейкин-2 (ИЛ-2), ставшие основой терапии больных метастатическим ПКР [1]. Препараты против VEGF включают в себя перорально вводимые мультитаргетные ингибиторы тирозинкиназ (TKI), которые в основном нацелены на рецепторы VEGF (VEGFR).

Пазопаниб (Вотриент®) является одним из таких VEGFR-TKI, он одобрен в странах ЕС, США, Японии и Российской Федерации в качестве препарата первой линии для лечения пациентов с диссеминированным ПКР и для больных, которые ранее получали цитокиновую терапию [2–4]. В этой статье мы обсуждаем результаты клинических испытаний и представляем клинический случай применения пазопаниба в первой линии терапии у больного с диссеминированным ПКР.

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПАЗОПАНИБА

Пазопаниб в первую очередь ингибирует рецептор 1, 2 и 3 сосудистого эндотелиального фактора роста, рецепторы α и β тромбоцитарного фактора роста эндотелия и рецепторы c-kit-фактора стволовых клеток. В предварительных экспериментах с использованием моделей ангиогенеза у мышей и кроликов пазопаниб ингибировал ангиогенез, вызванный комбинированным фактором роста эндотелия сосудов и основным фактором роста фибробластов. Ингибирование этих целевых рецепторов приводит к снижению ангиогенеза путем замедления пролиферации клеток, выживаемости клеток, сосудистой проницаемости и миграции клеток [5]. Пазопаниб также ингибирует фактор роста фибробластов рецептора 1 и 3 (FGFR), индуцированной Т-клеточной киназы рецептора ИЛ-2, лейкоцитарной белковой тирозинкиназы и транс-

мембранной гликопротеиновой рецепторной тирозинкиназы [3, 4]. В целом пазопаниб ингибирует меньшее количество киназ по сравнению с сунитинибом (альтернативный, наиболее часто используемый VEGFR-TKI). Различия в селективности киназ объясняют наблюдаемые профили токсичности этих агентов [6]. В частности, пазопаниб менее активен против c-Kit и Flt-3 и, как следствие, в меньшей степени обладает миелосупрессивным действием, чем сунитиниб [6].

В исследовании Zizzari с соавт. изучали влияние пазопаниба на свойства дендритных клеток (ДК) и изменение иммунного статуса [7]. Препарат улучшал дифференцировку и активность ДК, способствуя повышению регуляции маркеров созревания HLA-DR, CD40 и CCR7. Кроме того, отмечено снижение образования интерлейкина-10 и эндотоза, увеличение пролиферации Т-клеток. Экспрессия PD-L1 также уменьшалась. Результаты исследования показали, что пазопаниб ингибирует путь Erk/ β -catenin, который приводит к увеличению активации DC. Авторы продемонстрировали, что DC, полученные у больных с метастатическим ПКР на фоне лечения пазопанибом, обладали аналогичными свойствами. У этих пациентов препарат усиливал циркулирующую популяцию CD4+-Т-клеток, которая экспрессирует CD137. Эти результаты свидетельствуют о том, что иммуномодулирующий эффект, индуцированный пазопанибом, может потенциально повысить эффективность иммунотерапии посредством CHECKPOINT-ингибиторов при лечении больных с диссеминированным ПКР.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Максимальная концентрация (C_{max}) пазопаниба достигается в среднем через 2–4 ч после приема внутрь. Ежедневный прием приводит к 1-, 2-, 3-, 4-кратному увеличению площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC). При ежедневном приеме 800 мг пазопаниба значения AUC и C_{max} составляли 1,037 ч × мкг/мл и 58,1 мкг/мл (эквивалентно 132 мкмоль/л) соответственно. Существенного увеличения AUC и C_{max} не наблюдалось при повышении дозы пазопаниба более 800 мг [3, 4, 8].

Пазопаниб в основном метаболизируется печеночным изоферментом CYP3A4 и – в меньшей степени – CYP1A2 и CYP2C8. Препарат выводится медленно (в среднем период полураспада 30,9 ч); в основном экскретируется в кале в неизменном виде, и менее 4% дозы выводится с мочой [2–4]. Таким образом, почечная недостаточность вряд ли будет иметь клиническое значение при применении препарата. Следует отметить, что в случае тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин) применение пазопаниба не изучалось, и исследования в этом направлении представляются интересными и оправданными [9].

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени (концентрация общего билирубина в пределах нормы при повышении активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) любой степени или повышение concentra-

ции билирубина менее чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ВГН) независимо от активности АЛТ) после однократного приема пазопаниба в дозе 800 мг один раз в сутки средние значения фармакокинетических параметров (C_{max} 30,9 мкг/мл, (12,5–47,3 мкг/мл) и AUC (0–24) 841,8 мкг × ч/мл (600,4–1078 мкг × ч/мл)) сопоставимы со средними значениями у пациентов с нормальной функцией печени (C_{max} 49,4 мкг/мл (17,1–85,7 мкг/мл) и AUC (0–24) 888,2 мкг × ч/мл (345,5–1482 мкг × ч/мл)). Максимальная переносимая доза пазопаниба у пациентов с умеренным нарушением функции печени (повышение концентрации общего билирубина от полутора до трех раз выше ВГН независимо от активности АЛТ) составляла 200 мг один раз в сутки. Средние значения C_{max} (22,4 мкг/мл (6,4–32,9 мкг/мл)) и AU (0–24) (350,0 мкг × ч/мл (131,8–487,7 мкг × ч/мл)) после приема 200 мг пазопаниба один раз в сутки у пациентов с умеренным нарушением функции печени составляли приблизительно 45 и 39% соответственно по сравнению со средними значениями у пациентов с нормальной функцией печени после приема препарата в дозе 800 мг один раз в сутки. Применение пазопаниба у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (концентрация общего билирубина более чем в три раза превышает ВГН, независимо от активности АЛТ) не изучалось, в связи с чем использование у больных данной категории не рекомендовано [3, 4, 10].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Для оценки безопасности и эффективности препарата было проведено международное кооперированное открытое клиническое исследование III фазы (VEG105192) [11]. Больные со светлоклеточным раком почки на стадии метастатического процесса и наличием измеряемых очагов, ранее не леченные или получавшие терапию цитокинами, были рандомизированы в соотношении 2:1 на группы лечения пазопанибом 800 мг 1 раз в сутки и плацебо. Всего в исследовании участвовало 435 больных (группа лечения пазопанибом – 290 пациентов, плацебо – 145 пациентов). Использование пазопаниба значительно увеличило БРВ по сравнению с плацебо (9,2 мес. против 4,2 мес.) (табл. 1). В группе наивных пациентов (ранее не получавших иммунотерапию) результаты составили 11,1 против 2,8 мес.; среди больных, получавших ранее цитокиновую терапию, – 7,4 против 4,2 мес. Объективный коэффициент ответа (objective response rate, ORR) в группе пазопаниба составлял 30 против 3% в группе плацебо. При этом отмечалась статистически достоверная разница в общей выживаемости (ОВ) у пациентов, получавших пазопаниб (22,9 мес.), и в группе плацебо (20,5 мес.) [11–13].

В дополнительном исследовании (VEG107769) больным с признаками прогрессирования заболевания из группы плацебо была предоставлена возможность лечения пазопанибом 800 мг 1 раз в сутки. Всего в исследовании участвовало 79 больных. Медиана времени от включения в группу плацебо в исследовании VEG105192

Таблица 1. Результаты исследования VEG105192

Параметр	Все больные		Ранее не получавшие иммунотерапию		Ранее получавшие иммунотерапию	
	Пазопаниб (n = 200)	Плацебо (n = 145)	Пазопаниб (n = 155)	Плацебо (n = 78)	Пазопаниб (n = 135)	Плацебо (n = 67)
БРВ (мес.)	9,2 (p<0,0001)	4,2	11,1 (p<0,0001)	2,8	7,4 (p<0,001)	4,2
ORR (%)	30 (p<0,001)	3	32	4	29	3
ПР (%)	0,3	0				
ЧР (%)	30	33				
ОВ (мес.)	22,9	20,5				

Примечание. БРВ – безрецидивная выживаемость, ORR – objective response rate (частота объективного ответа), ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия, ОВ – общая выживаемость.

до начала лечения пазопанибом в исследовании VEG107769 составила 6,4 мес. (диапазон 1–18 мес.). Медиана длительности лечения пазопанибом была 5,7 мес. ORR составил 37,5%, а медиана БРВ – 9,2 мес., тогда как ОВ – 23,5 мес. Результаты этого дополнения (VEG107769) к основному исследованию показали, что профили эффективности и безопасности для пазопаниба были очень похожи на те, которые наблюдались у пациентов, получавших пазопаниб в рамках основного исследования (VEG105192) [11–13].

Дизайн исследования COMPARZ был основан на открытой оценке эффективности и безопасности пазопаниба и сунитиниба в качестве терапии первой линии у 1110 пациентов со светлоклеточным ПКР. Медиана БРВ при применении этих препаратов составила 8,4 и 9,5 мес. соответственно. ОВ оказалась сходной в группе пазопаниба и в группе сунитиниба (28,3 против 29,1 мес.) (табл. 2). Среди больных, получавших пазопаниб, чаще отмечалось повышение уровней аланинаминотрансферазы (60 против 43% в группе сунитиниба), в то время как у пациентов на фоне сунитиниба чаще отмечались усталость (63 против 55%), ладонно-подошвенный синдром (50 против 29%) и тромбоцитопения (78 против 41%) по сравнению с пациентами, получавшими пазопаниб. В группе пазопаниба прекратили исследование из-за нежелательных эффектов 24% пациентов (Motzer et al., 2013) [14–16].

Исследование фазы IIIb – PISCES было двойным слепым перекрестным, оценивающим предпочтение пациента в выборе сунитиниба или пазопаниба при лечении диссеминированного ПКР [17]. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Больные из первой группы получали пазопаниб 800 мг/сут в течение 10 нед., затем 2-недельный перерыв, за которым следовал курс сунитиниба 50 мг/сут в течение 10 нед., а пациенты из второй группы получали препараты в обратной последовательности. Хотя это исследование не предназначалось для сравнения эффективности, ORR был аналогичным в группах сунитиниба (21%) и пазопаниба (19%) в первом периоде лечения. Диарея, усталость и тошнота были наиболее частыми нежелательными явлениями,

при этом их отмечали 29% пациентов из группы пазопаниба и 42% – в группе сунитиниба. Это исследование продемонстрировало значительное предпочтение больными пазопаниба по сравнению с сунитинибом на основе дифференциального влияния указанных препаратов на качество жизни (HRQoL) и проявления побочных эффектов [17]. Так, в конце первого этапа лечения (22-я нед.) 70% больных без признаков прогрессирования заболевания предпочли пазопаниб сунитинибу (22%, p<0,001), тогда как 8% пациентов не проявили приоритетов в лечении. У пациентов, которые пред-

почитали пазопаниб, наиболее распространенной причиной было лучшее общее качество жизни (по данным опросника) и менее выраженная усталость. Среди тех, кто предпочитал сунитиниб, был меньший процент случаев развития диареи, чем среди тех, кто принимал пазопаниб. В исследовании также оценивалось предпочтение врача. Результаты были аналогичны: 61% врачей отдавали предпочтение пазопанибу, 22% – сунитинибу и 17% онкологов не имели предпочтений.

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ

Результаты III фазы клинических исследований продемонстрировали приемлемый профиль переносимости пазопаниба и развитие нежелательных эффектов, типичных при лечении мультитаргетными TKI.

В исследовании VEG105192 токсические реакции зарегистрированы у 290 больных при лечении пазопанибом по сравнению с плацебо (n = 145). Медиана развития эффекта составила 7,4 мес. против 3,8 мес. в случае плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами были: диарея (52 против 9%), артериальная гипертензия (40 против 10%), изменение цвета волос (38 против 3%), тошнота (26 против 9%), анорексия (24 против 12%), рвота (21 против 9%), усталость (20 против 10%), астения (14 против

Таблица 2. Результаты исследования COMPARZ [14, 15]

Параметр	Пазопаниб (n = 557)	Сунитиниб (n = 553)
БРВ (мес.)	8,4	9,5
ORR (%)	31 (p = 0,003)	25
ПР (%)	0,2	0,5
ЧР (%)	31	24
ОВ (мес.)	28,3	29,1

Примечание. БРВ – безрецидивная выживаемость, ORR – objective response rate (частота объективного ответа), ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия, ОВ – общая выживаемость.

9%), кровотечение (14 против 6%), боль в животе (11 против 1%), головная боль (11 против 5%), протеинурия (10 против 0%) и потеря веса (10 против 3%) [12]. Наиболее распространенными побочными эффектами 3-й степени токсичности на фоне применения пазопаниба были: диарея (4%), артериальная гипертензия (4%) и астения (3%). Нежелательные явления 4-й степени токсичности составили < 1% [12].

Что касается изменений в биохимическом анализе крови, то на фоне лечения пазопанибом против плацебо отмечено увеличение уровня АЛТ (53 против 23%), АСТ (53 против 19%), гипербилирубинемия (37 против 11%), гипофосфатемия (36 против 13%), гипергликемия (43 против 33%), гипокальциемия (35 против 26%), гипонатриемия (33 против 24%), гипогликемия (18 против 3%) и гипокалиемия (10 против 2%).

Наиболее частыми изменениями в периферической крови на фоне применения пазопаниба против плацебо были лейкопения (38 против 7%), нейтропения (36 против 6%), тромбоцитопения (34 против 5%), лимфопения (34 против 24%) и анемия (26 против 31%). В 5% случаев развития лимфопении токсичность соответствовала 3-й степени. Остальные нежелательные явления 3-й и 4-й степени токсичности возникали не чаще, чем в 2% случаев [12].

Кроме того, в исследовании VEG105192 зарегистрировано развитие мукозитов (9%), гипотиреоза (7%), ладонно-подошвенного синдрома (6%), артериальных тромбозов (4%) и случаи дисфункции миокарда (<1%). Среди перечисленных нежелательных явлений 3–4-й степени токсичности соответствовали < 1% всех реакций, кроме артериальных тромбозов (3%), в группе плацебо всегда <1% [12].

Следует отметить, что в настоящем исследовании в 14% (3% в группе плацебо) случаев потребовалось отменить препарат в связи с развитием серьезных нежелательных явлений. Среди наиболее частых причин были: развитие печеночной недостаточности (3,8%), диарея (2%) и артериальные тромбозы (2%) [12]. Зарегистрировано четыре летальных исхода, ассоциированных с лечением (1%), среди пациентов, получавших пазопаниб. Смерть наступила в результате ишемического инсульта, ректального кровотечения на фоне печеночной недостаточности, печеночной недостаточности при массивном метастатическом процессе в печени и перфорации кишечника в месте метастатических очагов [11].

Для определения токсического воздействия пазопаниба на функцию печени проведен метаанализ 9 проспективных исследований II и III фазы с включением 2080 пациентов с метастатическим ПКР [18]. В большинстве этих исследований больные имели стартовые показатели АЛТ/АСТ $\leq 2,5 \times$ верхняя граница нормы (ВГН) и общего билирубина $\leq 1,5 \times$ ВГН в качестве критериев включения в протокол. На фоне лечения пазопанибом у 408 (20%) из 2080 пациентов отмечено повышение уровня АЛТ > $3 \times$ ВГН. Среднее время до наступления этой биохимической аномалии составило 42 дня. Большинство реакций (81%) произошло в течение 9 нед.

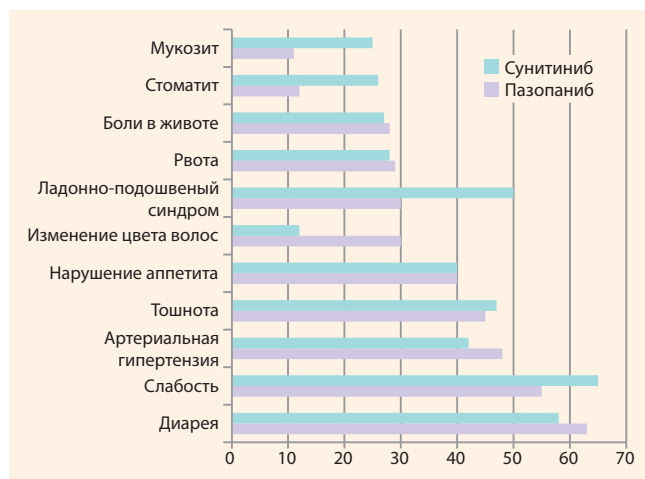
от начала терапии пазопанибом. Почти у всех (89%) пациентов данной категории зарегистрировано восстановление уровня АЛТ < $2,5 \times$ ВГН с медианой времени восстановления 30 дней в случае перерыва в лечении или отмены препарата. При возобновлении приема пазопаниба в той же или редуцированной дозе у 38% больных вновь отмечено повышение печеночных трансаминаз. Только у 25 больных (1,2%) на фоне применения лекарственного средства диагностировано препарат-индуцированное повреждение печени (drug-induced liver injury – DILI), ни в одном из случаев не приведшее к гибели пациента [18].

Что касается сравнительной токсичности пазопаниба и сунитиниба, оцененной в исследованиях COMPARZ [14] и PISCES [17], то показатели были сопоставимы. Например, снижение дозы препарата в исследованиях в случае пазопаниба потребовалось у 44%, тогда как при лечении сунитинибом – у 51% больных, перерывы в лечении – 44 против 49% или преждевременное прекращение терапии из-за развития нежелательных явлений – 24 против 20% [14]. На *рисунке 1* продемонстрированы случаи наиболее распространенных побочных эффектов, зарегистрированных на фоне лечения исследуемыми препаратами, а на *рисунке 2* – отклонения в лабораторных показателях этих больных [14].

В исследовании COMPARZ были продемонстрированы различия в переносимости двух препаратов (пазопаниб против сунитиниба). Такие реакции, как изменение цвета волос (*рис. 1*), потеря веса (15 против 6%) и алопеция (14 против 8%), встречались значительно чаще на фоне приема пазопаниба, чем сунитиниба (доверительный интервал ДИ – 95%). Тогда как усталость (*рис. 1*), ладонно-подошвенный синдром, дисгезия, кожная сыпь (18 против 23%), запор (17 против 24%), диспепсия (14 против 24%), стоматит, гипотиреоз (12 против 24%), боль в конечностях (12 против 17%), мукозиты, периферические отеки (11 против 17%) более характерны для сунитиниба. В частности, случаев слабости 3–4-й степени (10,6 против 17,2%), ладонно-подошвенного синдрома (5,8 против 11,7%) и мукозита (0,5 против 2,9%) было значительно меньше в группе пазопаниба, чем сунитиниба [14].

При оценке показателей периферической крови повышенные уровни ферментов печени чаще выявлялись на фоне пазопаниба [14]. Сообщалось о значительном увеличении уровней АЛТ и билирубина у пациентов, получающих пазопаниб, чем у лиц, получающих сунитиниб (*рис. 2*), в том числе 3–4-й степени токсичности (17,6 против 3,9%), АСТ (12,6 против 2,8%) и щелочной фосфатазы (3,1 против 0,9%) [14]. Однако гематологическая токсичность оказалась более характерной для сунитиниба (*рис. 2*): случаи лейкопении III степени (1,5 против 6,3%), тромбоцитопении (3,6 против 21,6%), лимфоцитопении (5,3 против 14,2%), нейтропении (4,6 против 20,1%) и анемии (2,2 против 7,4%) были значительно реже на фоне пазопаниба, чем сунитиниба [14]. С приемом пазопаниба также было связано значительно меньше случаев повышения уровня креатинина, гипоальбуминемии и

Рисунок 1. Токсические реакции на фоне приема пазопаниба и сунитиниба, зарегистрированные в исследовании COMPARZ



гипофосфатемии (рис. 2) и значительно более низкая частота развития гипофосфатемии 3-й или 4-й степени (4,4 против 9,2%) [14].

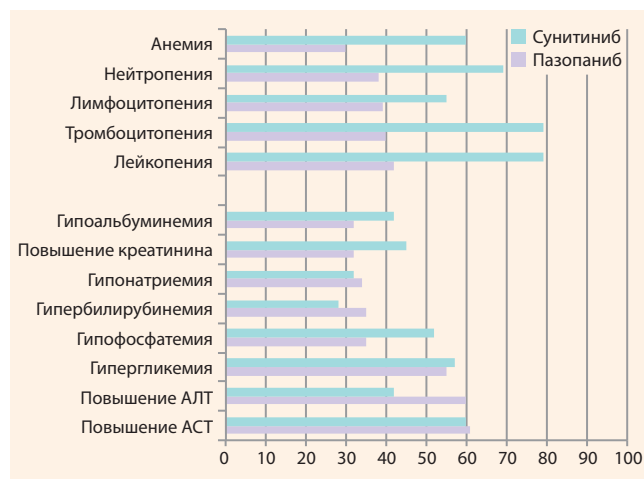
Согласно опубликованному анализу COMPARZ, у больных, принимавших пазопаниб, токсические реакции развивались несколько позднее (Q-TWiST) по сравнению с реципиентами сунитиниба [16].

Профиль нежелательных явлений у пациентов, получавших пазопаниб в качестве терапии первой линии при метастатическом ПКР, в рутинной клинической практике в целом соответствует результатам исследований III фазы [19–26]. Так, диарея описывается в 16–52% наблюдений, артериальная гипертензия в 24–49%, тошнота/рвота в 24–44%, анорексия/потеря массы тела в 7–27% и усталость в 11–58%. Эти реакции наиболее часты и описаны целым рядом исследователей (n = 38–278) [19–24, 26].

Аномальные тесты функции печени (например, повышение АЛТ, АСТ или билирубина) имели место у 13–36% пациентов; 3–4-я степень токсичности – у ≤15,7% пациентов [19–21, 25–26]. Частота отмены препарата из-за побочных эффектов в разных исследованиях варьировала от 6 до 15% [19–22, 24].

В канадском [27] и южнокорейском исследованиях [19] показатели переносимости пазопаниба и сунитиниба у пациентов низкого риска соответствовали тем, о которых сообщалось в предыдущих исследованиях III фазы. В более крупном канадском исследовании [27] пациенты, получавшие пазопаниб, имели значительно большую частоту развития печеночной токсичности и тенденцию к потере веса, тогда как у пациентов, получавших сунитиниб, лечение чаще осложнялось мукозитами, ладонно-подошвенным синдромом и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Общая токсичность, требующая модификация дозы, включая развитие таких симптомов, как усталость и диарея, была сходной в обеих группах [27].

Рисунок 2. Лабораторные аномалии на фоне приема пазопаниба и сунитиниба, зарегистрированные в исследовании COMPARZ



ОБСУЖДЕНИЕ

Пазопаниб является одним из многих таргетных препаратов, которые были одобрены в ЕС и США и рекомендованы для использования в первой линии терапии у пациентов с метастатическим ПКР. В настоящее время, наряду с комбинацией бевацизумаб плюс интерферон альфа и сунитинибом, препарат является стандартом в лечении больных светлоклеточным ПКР благоприятного и промежуточного прогноза заболевания в ЕС [28, 29] и более предпочтителен, чем комбинация бевацизумаба с интерфероном альфа у данной группы больных в США [30].

Продолжаются исследования активности пазопаниба у больных с несветлоклеточным ПКР при метастазах в головном мозге и у пациентов плохого прогноза. Дополнительные, хотя и ограниченные данные трех небольших исследований (проспективное исследование II фазы [31], два ретроспективных исследования [32, 33]), продемонстрировали эффективность пазопаниба у пациентов с метастатическим RCC несветлоклеточного гистологического варианта строения опухоли; еще одно проспективное исследование фазы II [34] продолжается. Кроме того, эффективность применения пазопаниба в первой линии у больных с метастатическим ПКР любого гистологического подтипа также будет оценена в ходе продолжения проспективного исследования (PAZOREAL) [35].

Данные ретроспективных исследований в реальном времени подтвердили не только эффективность пазопаниба, но и сопоставимый эффект пазопаниба и сунитиниба в условиях первой линии терапии, например, в соответствии с данными IMDC [22]. Это исследование включало почти 7500 пациентов (количество больных, получавших сунитиниб/пазопаниб, составляло 7:1), наблюдаемых в течение 10 лет (2005–2015) в 29 центрах по всему миру. На сегодняшний день это крупнейшее по охвату исследо-

вание для подтверждения результатов COMPARZ в клинической практике [22].

Популяция больных IMDC отличалась от тщательно отобранных пациентов COMPARZ: в исследование были включены больные с метастазами в головном мозге, несветлоклеточным гистологическим подтипом ПКР, плохим статусом по шкале Карновского. Среди прочих характеристик относительная эффективность пазопаниба и сунитиниба с точки зрения ОВ существенно не отличалась, в том числе и в группе больных с плохим прогнозом заболевания. С другой стороны, пазопаниб оказался более эффективным, чем сунитиниб (по показателям БРВ и ОВ) в единственном реальном исследовании в выбранной популяции, то есть среди пациентов с ≥ 3 факторами неблагоприятного прогноза [19].

Учитывая сопоставимую эффективность, безопасность и влияние на качество жизни пазопаниба и сунитиниба, определяющим фактором выбора препарата для первой линии терапии может быть стоимость лечения. Три исследования по фармакоэкономическому моделированию на основе клинических испытаний (COMPARZ и PISCES или VEG105192) показали, что пазопаниб экономически более эффективен по сравнению с сунитинибом при использовании его в первой линии терапии у больных с метастатическим ПКР. Аналогичные результаты были получены в итальянском [36], испанском [37] и американском [38] исследованиях. Кроме того, рядом авторов было продемонстрировано, что общие затраты здравоохранения в этих странах на использование пазопаниба в первой линии терапии и купирование побочных эффектов, а также на комплекс диагностических процедур оказались значительно ниже, чем при применении сунитиниба в тех же целях [39–41].

Рассмотрим действие пазопаниба на примере **клинического случая**.

Больная 3., 46 лет, обратилась в клинику в январе 2011 г. с жалобами на слабость, сухой кашель. Из анамнеза известно, что 24.04.2005 была выполнена нефрэктомия справа по поводу рака правой почки. Гистологическое исследование удаленного препарата показало светлоклеточный почечно-клеточный рак с инвазией паранефральной клетчатки. Находилась под динамическим контролем онколога по месту жительства. При очередном обследовании в декабре 2010 г. диагностированы метастазы в легких.

Установлен клинический диагноз: Рак правой почки pT3aN0M0, III стадии. Хирургическое лечение 2005 г. Прогрессирование XII.2010 г. Метастазы в легких.

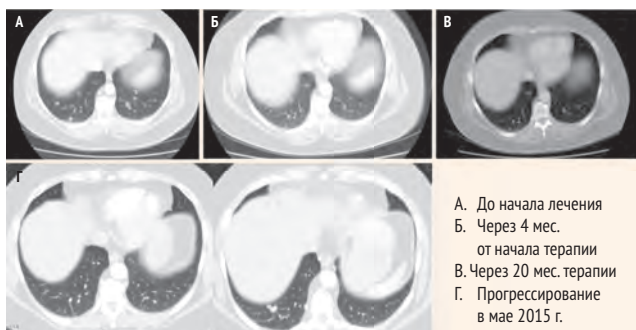
При оценке по критериям MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) у больной был определен благоприятный прогноз: статус по шкале Карновского – 90%, уровень лактатдегидрогеназы, сывороточного кальция и гемоглобина в норме, время до развития метастазов – 5 лет [42]. В соответствии с прогностическими критериями IMDC (International mRCC Database Consortium), предложенными Хенгом в 2013 г. [43], заболевание пациентки соответствовало промежуточному прогнозу: при удовлетворительном соматическом ста-

тусе, отсутствии нейтрофилии, гиперкальциемии и анемии, диагностировании диссеминации через 65 мес. после нефрэктомии у больной определялся повышенный уровень тромбоцитов.

При компьютерной томографии (КТ) органов грудной, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, выполненной с внутривенным болюсным контрастированием, в базальных отделах обеих легких определялись множественные метастатические очаги от 0,5 до 2 см в диаметре, другой очаговой патологии не выявлено. При остеосцинтиграфии участков патологического накопления радиофармпрепарата не диагностировано.

С января 2011 г. больной назначен Вопринт® 800 мг внутрь один раз в сутки не менее чем за один час до или через два часа после приема пищи. Контрольное обследование проводилось каждые 2 мес. и включало КТ органов грудной, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, биохимический анализ крови, клинический анализ крови и мочи. Через 4 мес. от начала терапии зарегистрировано уменьшение метастатических очагов в легких, соответствующее частичной ремиссии заболевания по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [44]. Длительность эффекта составила 48 мес. (52 мес. от начала терапии – БРВ). В мае 2015 г. зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров метастатических очагов и появления новых (рис. 3).

Рисунок 3. КТ органов грудной полости



А. До начала лечения
Б. Через 4 мес.
от начала терапии
В. Через 20 мес. терапии
Г. Прогрессирование
в мае 2015 г.

Побочные реакции, зарегистрированные на фоне применения пазопаниба, были следующими: артериальная гипертензия II степени, ладонно-подошвенный синдром II степени, диарея II степени, стоматит I степени, повышение уровня АЛТ и АСТ на 50% выше ВГН. Развитие нежелательных явлений было отмечено через 3 мес. от начала терапии, купировано консервативно и не потребовало снижения дозы и отмены препарата.

Далее, с июля 2015 г. по июнь 2017 г., пациентка получала эверолимус с эффектом стабилизации опухолевого процесса. Препарат был отменен в связи с развитием прогрессирования заболевания, больная умерла в сентябре 2017 г. В рассмотренном клиническом случае ОВ при третьей стадии заболевания составила 149 мес., при развитии метастазов – 80 мес.

Таким образом, пазопаниб является мультитаргетным агентом, обладающим высокой эффективностью и приемлемым профилем токсичности при лечении больных метастатическим ПКР. Интересными и перспективными представляются исследования по применению препарата при несветлоклеточном варианте ПКР и,

учитывая его иммуномодулирующие эффекты, в комбинации с иммунологическими средствами нового поколения.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Stukalin I, Alimohamed N, Heng DYC. Contemporary treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Oncol Rev*, 2016, 10(1): 295.
- McCormack PL. Pazopanib: a review of its use in the management of advanced renal cell carcinoma. *Drugs*, 2014, 74(10): 1111–25.
- European Medicines Agency. Votrient (pazopanib) 200 mg filmcoated tablet: summary of product characteristics. 2016. <http://www.ema.europa.eu>. Accessed 7 Nov 2016.
- Novartis Pharmaceuticals Corporation. Votrient (pazopanib) tablets: US prescribing information. 2016. <https://www.pharma.us.novartis.com>. Accessed 7 Nov 2016.
- Keisner SV, Shah SR. Pazopanib: the newest tyrosine kinase inhibitor for the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma. *Drugs*, 2011, 71(4): 443–54.
- Kumar R, Crouthamel MC, Rominger DH, et al. Myelosuppression and kinase selectivity of multi-kinase angiogenesis inhibitors. *Br J Cancer*, 2009, 101(10): 1717–23.
- Zizzari IG, Napolitano C, Botticelli A, Caponnetto S, Calabrò F, Gelibter A, Rugghetti A, Ruscito I, Rahimi H, Rossi E, Schinzari G, Marchetti P, Nuti M. TK inhibitor pazopanib primes DCs by down-regulation of the β -catenin pathway. *Cancer Immunol Res*, 2018 Apr 26.
- Hurwitz H, Dowlati A, Saini S, et al. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(12): 4220–7.
- Shetty AV, Matrana MR, Atkinson BJ, et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma and end-stage renal disease receiving dialysis and targeted therapies: a single institution experience. *Clin Genitourin Cancer*, 2014, 12(5): 348–53.
- Xu C-F, Xue Z, Bing N, et al. Concomitant use of pazopanib and simvastatin increases the risk of transaminase elevations in patients with cancer. *Ann Oncol*, 2012, 23(9): 2470–1.
- Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6): 1061–8.
- Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*, 2013, 49(6): 1287–96.
- Cella D, Pickard AS, Duh MS, et al. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. *Eur J Cancer*, 2012, 48(3): 311–23.
- Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2013, 369(8): 722–31.
- Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. Overall survival in renal cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med*, 2014, 370(18): 1769–70.
- Beaumont JL, Salsman JM, Diaz J, et al. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity analysis of pazopanib versus sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *Cancer*, 2016, 122(7): 1108–15.
- Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES study. *J Clin Oncol*, 2014, 32(14): 1412–8.
- Powles T, Bracarda S, Chen M, et al. Characterisation of liver chemistry abnormalities associated with pazopanib monotherapy: a systematic review and meta-analysis of clinical trials in advanced cancer patients. *Eur J Cancer*, 2015, 51(10): 1293–302.
- Kim H, Park I, Lee J-L. Pazopanib versus sunitinib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma patients with poor-risk features. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 78(2): 325–32.
- Vogelzang NJ, Hackshaw MD, Hutson TE, et al. First-line and sequential use of pazopanib followed by mammalian target of rapamycin inhibitor therapy among patients with advanced renal cell carcinoma in a US community oncology setting. *Clin Genitourin Cancer*, 2015, 13(3): 210–7.
- Matrana M, Bathala T, Campbell M, et al. Outcomes of unselected patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with first-line pazopanib therapy followed by vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors or mammalian target of rapamycin inhibitors: a single institution experience. *BJU Int*, 2016, 118(2): 264–71.
- Perez-Valderrama B, Arranz A, Rodriguez Sanchez A, et al. Validation of the international metastatic renal-cell carcinoma database Consortium (IMDC) prognostic model for first-line pazopanib in metastatic renal carcinoma: the Spanish oncologic genitourinary group (SOGUG) SPAZO study. *Ann Oncol*, 2016, 27(4): 706–11.
- Kim MJ, Park SH, Lee JL, et al. A Korean multi-center, real-world, retrospective study of first-line pazopanib in unselected patients with metastatic renal clear-cell carcinoma. *BMC Urol*, 2016, 16(1): 46.
- Galvis V, Chow S, Lawrence D, et al. Clinical practice outcomes of patients treated with pazopanib for metastatic renal cell cancer (mRCC) – 6 year experience at a referral centre in Manchester, UK [abstract no. 2763]. *Eur J Cancer*, 2013, 49 (Suppl 2).
- Jain A, Canipari C, Haque F, et al. Liver toxicity associated with the use of pazopanib in renal cancer patients: UK teaching hospital experience [abstract no. 2604]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(Suppl 3): S513.
- Cecere SC, Rossetti S, Cavaliere C, et al. Pazopanib in metastatic renal cancer: a Breal-world experience at National Cancer Institute Fondazione G. Pascale. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 287.
- Lalani A-K, Li H, Heng D, et al. Real world outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) using first-line sunitinib or pazopanib: the Canadian experience [abstract]. In: 41st European Society for Medical Oncology Congress, 2016.
- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2016, 27(Suppl 5): v58–68.
- Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma. 2016. <http://uroweb.org/guideline/renal-cellcarcinoma/>. Accessed 7 Nov 2016.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer (version 2.2017). 2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf. Accessed 7 Nov 2016.
- Jung KS, Cho J, Yoo KH, et al. Pazopanib for treatment of metastatic renal cell carcinoma with non-clear cell histology: single-arm, open label, multicenter, phase II study [abstract no. 577]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl 2).
- Buti S, Bersanello M, Maines F, et al. First-line pazopanib in nonclear cell renal carcinoma: the Italian retrospective multicenter PANORAMA study [abstract no. e16081]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl).
- Matrana MR, Baiomy A, Campbell M, et al. Outcomes of patients with metastatic non-clear-cell renal cell carcinoma treated with pazopanib. *Clin Genitourin Cancer*, 2016, 15(2): e205–8.
- Costello BA, Ho TH, Tan W, et al. Phase II efficacy trial of pazopanib in non-clear cell metastatic renal cell carcinoma (PINC trial) [abstract no. TPS4606]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(Suppl 5).
- Goebell P, Doehn C, Grulich C, et al. The PAZOREAL noninterventional study to assess efficacy and safety of pazopanib and everolimus in the changing metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treatment landscape [abstract]. In: 41st European Society for Medical Oncology Congress, 2016.
- Capri S, Porta C, Delea T. Cost-effectiveness of pazopanib versus sunitinib as first-line treatment for locally advanced or metastatic renal cell carcinoma from an Italian national health service perspective. *Clin Ther*, 2017, 39(3): 567–80.
- Espinosa J, Gonzalez-Larriba JL, Maroto P, et al. Cost-utility analysis of pazopanib versus sunitinib as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (MRCC) in Spain [abstract no. PCN107]. *Value Health*, 2014, 17(7): A632–3.
- Delea TE, Amdahl J, Diaz J, et al. Cost-effectiveness of pazopanib versus sunitinib for renal cancer in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*, 2015, 21(1): 46–54.
- Racsa PN, Whisman TR, Worley K. Comparing two tyrosine kinase inhibitors for treatment of advanced renal cell carcinoma in Medicare and commercially insured patients. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31(10): 1933–40.
- Villa G, Hernandez-Pastor L-J. Budget impact analysis of first-line treatment with pazopanib for advanced renal cell carcinoma in Spain. *BMC Cancer*, 2013, 13: 399.
- Hansen RN, Hackshaw MD, Nagar SP, et al. Health care costs among renal cancer patients using pazopanib and sunitinib. *J Manag Care Spec Pharm*, 2015, 21(1): 37–44.
- Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon- α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 289–6.
- Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, Mackenzie M, Wood L, Donskov F, Tan MH, Rha SY, Agarwal N, Kollmannsberger C, Rini BI, Choueiri TK. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 141–148.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228–247.