Опыт успешного применения акситиниба в терапии метастатического рака почки после иммунотаргетной терапии

А.А. Румянцев, <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, alexeymma@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

За последние годы возможности терапии диссеминированного светлоклеточного почечноклеточного рака значительно изменились. Еще в 2018 г. клинические рекомендации указывали, что стандартом терапии впервые выявленного метастатического рака почки вне зависимости от прогноза является проведение монотерапии сунитинибом или пазопанибом. Накопление научных данных и клинического опыта существенно изменило подходы к лечению данного заболевания – в соответствии с современными рекомендациями пазопаниб и сунитиниб рассматриваются в качестве возможной опции только для пациентов с благоприятным прогнозом, в то время как приоритет в лечении метастатического ПКР для других прогностических групп сместился в сторону антагонистов PD-1/PD-L1 в комбинации с ипилимумабом или анти-VEGFR-препаратами. В то же время большие сложности может вызывать выбор оптимальной схемы лечения для пациентов, которые уже получили иммунотерапию в составе ранее проведенной схемы лечения. В данной публикации приводится описание клинического случая успешной терапии акситинибом у пациента с метастатическим светлоклеточным раком почки с благоприятным прогнозом по шкале IMDC, с прогрессированием заболевания после применения комбинации левнатиниба и пембролизумаба в первой линии терапии. Данные представлены и обсуждены в контексте имеющейся доказательной базы по применению акситиниба в лечении метастатического рака почки, в т. ч. после прогрессирования заболевания на фоне применения иммунотерапии.

Ключевые слова: рак почки, светлоклеточный рак, иммунотерапия, пембролизумаб, левнатиниб, прогрессирование, 2-я линия терапии, акситиниб

Для цитирования: Румянцев А.А. Опыт успешного применения акситиниба в терапии метастатического рака почки после иммунотаргетной терапии. *Медицинский совет*. 2021;(20):146–149. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-146-149>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Experience of successful use of axitinib in therapy of metastatic renal cell carcinoma after immunotargeted therapy

Alexey A. Rumyantsev, <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, alexeymma@gmail.com

Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

The therapeutic options for clear cell renal cell carcinoma have changed significantly in recent years. Back in 2018, clinical guidelines indicated that the standard of therapy for newly diagnosed metastatic renal cell cancer, regardless of the prognosis, was monotherapy with sunitinib or pazopanib. Accumulation of scientific data and clinical experience has significantly changed approaches to the treatment of this disease – according to current recommendations, pazopanib and sunitinib are considered as a possible option only for patients with a favorable prognosis, while the priority in the treatment of CCRCC for other prognostic groups has shifted towards PD-1/PD-L1 antagonists in combination with ipilimumab or anti-VEGFR-based drugs. At the same time, selecting the optimal regimen for patients who have already received immunotherapy as part of a previous regimen can be very challenging. This publication describes a clinical case of successful therapy with axitinib in a patient with clear cell renal cell carcinoma with a favorable prognosis according to IMDC, with disease progression after using a combination of lenvatinib and pembrolizumab in first-line therapy. The data are presented and discussed in the context of the available evidence base for the use of axitinib in the treatment of metastatic kidney cancer, including after progression of the disease on the background of immunotherapy.

Keywords: kidney cancer, clear cell renal cell carcinoma, immunotherapy, pembrolizumab, lenvatinib, progression, 2nd line therapy, axitinib

For citation: Rumyantsev A.A. Experience of successful use of axitinib in therapy of metastatic renal cell carcinoma after immunotargeted therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):146–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-146-149>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

За последние годы возможности терапии диссеминированного светлоклеточного почечноклеточного рака (ПКР) значительно изменились. Еще в 2018 г. клинические рекомендации указывали, что стандартом терапии впервые выявленного метастатического ПКР вне зависимости от прогноза является проведение монотерапии сунитинибом или пазопанибом, осторожно говоря о возможности применения комбинации ниволумаба и ипилимумаба при лечении пациентов с промежуточным или неблагоприятным прогнозом с пометкой о 46%-ном риске развития тяжелых нежелательных явлений [1].

Накопление научных данных и клинического опыта существенно изменило подходы к лечению данного заболевания – в соответствии с современными рекомендациями пазопаниб и сунитиниб рассматриваются в качестве возможной опции только для пациентов с благоприятным прогнозом, в то время как приоритет в лечении метастатического ПКР для других прогностических групп сместился в сторону антагонистов PD-1/PD-L1 в комбинации с ипилимумабом или антиVEGFR-препаратами [2]. Изменение парадигмы лечения связано с результатами многочисленных рандомизированных исследований, продемонстрировавших увеличение продолжительности жизни пациентов на фоне данного подхода [3–5].

В то же время большие сложности может вызывать выбор оптимальной схемы лечения для пациентов, которые уже получили иммунотерапию в составе ранее проведенной схемы лечения. Данная статья посвящена обзору опыта применения акситиниба в лечении пациентов с прогрессированием ПКР после проведения иммунотерапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А., мужчина 1974 года рождения, с анамнезом артериальной гипертензии, гипотиреоза и ожирения. В марте 2014 г. в связи с появлением макрогематурии прошел медицинское обследование, в ходе которого выявлен рак правой почки. Было проведено обследование: по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) от 03.2014 г. в нижней трети правой почки – солидное образование до 68 x 56 мм. По данным компьютерной томографии (КТ) от 03.2014 г. данных за наличие отдаленных метастазов не получено. Пациент обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где ему 11.04.2014 г. было проведено хирургическое лечение в объеме резекции правой почки. Гистологически – опухолевый узел, имеющий строение светлоклеточного почечноклеточного рака второй степени, размерами до 65 мм, не прорастающий капсулы почки. В крае резекции без опухолевого роста. На основании результатов патоморфологического исследования установлена стадия pT1bN0M0 (I). В соответствии с клиническими рекомендациями пациенту было рекомендовано наблюдение, адъювантная терапия не проводилась.

В декабре 2017 г. при контрольном обследовании по данным рентгенографии выявлены измененные лимфатические узлы в средостении. Повторно обратился в НМИЦ

онкологии им. Н.Н. Блохина, выполнено КТ органов грудной клетки, брюшной полости и таза – выявлено метастатическое поражение правого легкого (максимальный размер опухолевых очагов до 19 x 19 мм), лимфатических узлов средостения (до 27 x 35 мм). Метастатического поражения других органов, костей скелета не обнаружено. 22.12.2017 г. выполнена трансторакальная биопсия лимфатического узла средостения, гистологически – светлоклеточный рак почки. Таким образом, верифицирован диагноз метастатического рака почки, благоприятный прогноз по шкале IMDC.

Пациент принял решение об участии в открытом международном клиническом исследовании III фазы CLEAR (NCT02811861), был рандомизирован в группу терапии пембролизумабом 200 мг в/в капельно каждый 21 день в сочетании с леватинобом 20 мг 1 раз в день – курсы каждый 21 день. Получал терапию по указанной схеме с 06.03.2018 г. по апрель 2020 г. со стабилизацией опухолевого процесса в соответствии с критериями iRECIST. На фоне проводимой терапии отмечались явления артериальной гипертензии 2-й степени, кожной токсичности 2-й степени по классификации CTCAE, гипотиреоз 2-й степени, диарея 1-й степени; в связи с нежелательными явлениями с 07.2018 г. доза леватиноба была редуцирована до 14 мг/сут.

При проведении очередного контрольного обследования в марте 2020 г. по данным КТ было выявлено прогрессирование заболевания в виде появления новых метастатических очагов в легких. Прогрессирование подтверждено в соответствии с критериями iRECIST, в связи с чем с апреля 2020 г. было принято решение о начале второй линии терапии акситинибом 5 мг два раза в сутки внутрь ежедневно непрерывно длительно. С 15.04.2020 г. начата терапия акситинибом в указанном режиме дозирования. На фоне проводимого лечения отмечались явления артериальной гипертензии 2-й степени, печеночной токсичности 2-й степени, которые препятствовали попыткам эскалации дозы препарата, в связи с чем пациенту был рекомендован прием акситиниба в дозе 5 мг 2 раза в сутки.

На фоне проводимой терапии пациенту каждые 3 мес. проводилась компьютерная томография для оценки динамики опухолевого процесса. При первом контрольном исследовании констатирована стабилизация опухолевого процесса, терапия препаратом была продолжена. Контрольное обследование от 29.09.2021 г. – сохраняется стабилизация опухолевого процесса. Пациент продолжает прием акситиниба по настоящее время. Новых нежелательных явлений за период применения препарата не отмечено. Таким образом, длительность приема акситиниба на момент сбора данных для данного клинического случая составляет 19 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые эффективность акситиниба в лечении светлоклеточного ПКР была продемонстрирована в 2011 г. – в журнале Lancet были опубликованы результаты рандомизированного исследования III фазы AXIS (n = 723), посвященного прямому сравнению эффективности применения акситиниба и сорафениба в лечении пациентов

со светлоклеточным ПКР с прогрессированием заболевания после терапии сунитинибом, комбинацией бевацизумаба и интерферона, темсирилимусом или цитокинами. Пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 в группе акситиниба 5 мг 2 раза в сутки или сорафениба 400 мг 2 раза в сутки. В группе акситиниба проводилась постепенная эскалация доз при отсутствии артериальной гипертензии или других нежелательных явлений 2-й степени или выше – до 7 мг 2 раза в сутки, а затем до 10 мг 2 раза в сутки. Основным оцениваемым показателем исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП) [6].

По результатам исследования медиана ВБП составила 6,7 мес. в группе акситиниба по сравнению с 4,7 мес. в группе сорафениба (отношение рисков [ОР] 0,66; 95% ДИ 0,54–0,81; $p < 0,0001$), что соответствует снижению риска прогрессирования опухолевого процесса на 34%. При дальнейшем наблюдении различий в общей выживаемости (ОВ) пациентов выявлено не было, что, однако, может быть объяснено влиянием последующих линий системной терапии [7]. Результаты исследования AXIS послужили регистрации акситиниба в России и других странах в качестве возможной опции второй линии терапии диссеминированного ПКР.

Сравнение эффективности монотерапии акситинибом и сорафенибом продемонстрировало противоречивые результаты при применении в качестве первоначального лечения заболевания. В исследовании III фазы ($n = 192$) на фоне применения акситиниба и сорафениба в вышеуказанном режиме дозирования медиана ВБП составила 10,1 мес. в группе акситиниба по сравнению с 6,5 мес. в группе сорафениба (ОР 0,77; 95% ДИ 0,56–1,05; односторонний критерий $p = 0,038$). Увеличение медианы ВБП на 3,6 мес. не было статистически значимым при исходно заданном уровне ошибки первого рода 0,025 [8]. В то же время показатель медианы ВБП был сопоставим с теми цифрами, которые были достигнуты в исследованиях по изучению эффективности пазопаниба или сунитиниба в первой линии терапии метастатического ПКР [9–11].

Выбор акситиниба в качестве терапевтической опции в данном клиническом случае был продиктован опубликованным опытом его применения в контексте лечения пациентов с прогрессированием заболевания после проведения иммунотерапии. L. Albiges et al. в 2015 г. опубликовали результаты ретроспективного исследования, посвященного эффективности применения ингибиторов VEGF/VEGFR или mTOR в лечении пациентов после прогрессирования на фоне применения антагонистов PD-L1/PD-1 ($n = 56$). В анализ были включены пациенты, которые принимали участие в клинических исследованиях различных иммунотерапевтических агентов, 44 пациента в последующем получили терапию антиVEGF/VEGFR-препаратами, 12 пациентов – ингибиторы сигнального пути mTOR. Медиана ВБП в общей подгруппе исследования составила 6,6 мес., показатель однолетней выживаемости – 58% (95% ДИ 41–72%), на фоне применения антагонистов VEGFR медиана ВБП составила 6,9 мес. Объективный ответ на терапию был отмечен у 13% пациентов. В данном исследовании 35% пациентов ($n = 20$) получали терапию акситинибом. На фоне

применения данного препарата медиана ВБП составила 10,0 мес., а показатель однолетней ОВ – 69% [12].

Схожие результаты сообщили R. Nadal et al. в 2016 г.: были проанализированы результаты лечения антиVEGFR-препаратами у 70 пациентов, ранее получивших иммунотерапию антагонистами PD-1/PD-L1 в монотерапии ($n = 49$) или в комбинации с ингибиторами VEGFR или ипилимумабом ($n = 21$) [13]. Наиболее частым вариантом терапии в данном исследовании был акситиниб, который получали 47 (67,1%) пациентов. Показатель медианы ВБП в общей популяции исследования составил 6,4 мес., а объективный ответ на проводимую терапию был отмечен у 28% пациентов. Ожидаемо эффективность терапии была ниже у пациентов, ранее получавших иммунотерапию в комбинации с тирозинкиназными ингибиторами, – показатель частоты объективного ответа в данной категории пациентов составил 10% по сравнению с 36% среди пациентов, получавших только иммунотерапию ($p = 0,039$). Медиана ВБП в данных категориях пациентов составила 8,4 мес. (95% ДИ 3,2–12,4) и 5,5 мес. (95% ДИ 2,9–8,3) соответственно, однако различия не были статистически значимыми ($p = 0,15$), вероятно, вследствие недостаточного количества пациентов.

В 2020 г. H. Ishihara et al. опубликовали результаты ретроспективного исследования, включившего 17 пациентов, которое было посвящено оценке эффективности применения акситиниба в лечении пациентов с прогрессированием ПКР после терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Медиана ВБП составила 12,8 мес. (95% ДИ 4,08–21,7), объективный ответ на проводимую терапию был зарегистрирован у 29,4% пациентов, контроль опухолевого процесса (стабилизация или объективный ответ) – у 94,1% пациентов. Показатель однолетней ОВ составил 71,6% [14].

Результаты представленного клинического случая иллюстрируют возможность долговременного контроля опухолевого процесса при метастатическом ПКР после прогрессирования заболевания на фоне комбинированной таргетной и иммунотерапии. В данном случае пациент в качестве первоначального лечения получал терапию пембролизумабом в сочетании с леватинибом в течение 24 мес. После прогрессирования опухолевого процесса была начата терапия 2-й линии акситинибом, на фоне проведения которой не был достигнут объективный ответ, однако отмеченная стабилизация сохраняется уже в течение 19 мес. При этом на фоне лечения пациент сохраняет хорошее качество жизни и полностью трудоспособен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимальные подходы к лечению пациентов с диссеминированным почечноклеточным раком с прогрессированием заболевания после проведения иммунотерапии остаются неизвестными. Монотерапия акситинибом может быть эффективной опцией лекарственной терапии для данной категории пациентов.

Поступила / Received 22.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 13.10.2021
Принята в печать / Accepted 21.10.2021

Список литературы / References

1. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Попов А.М., Харкевич Г.Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечно-почечного рака. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2018;8(3s2):440–446. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-30.pdf>.
Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., Popov A.M., Kharkevich G.Yu. Practical recommendations for the treatment of renal cell carcinoma. *Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumours: Practical Advice from RUSSCO*. 2018;8(3s2):440–446. (In Russ.) Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-30.pdf>.
2. Носов Д.А., Алексеев Б.Я., Волкова М.И., Гладков О.А., Попов А.М., Харкевич Г.Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечно-почечного рака. *Злокачественные опухоли*. 2021;10(3):533–541. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-31>.
Nosov D.A., Alekseev B.YA., Volkova M.I., Gladkov O.A., Popov A.M., Kharkevich G.Yu. Practical recommendations for the treatment of renal cell carcinoma. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumours*. 2021;10(3):533–541. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-31>.
3. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., Arén Frontera O., Melichar B., Choueiri T.K. et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277–1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126>.
4. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V., Gafanov R., Hawkins R., Nosov D. et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1116–1127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816714>.
5. Choueiri T.K., Powles T., Buratto M., Escudier B., Bourlon M.T., Zurawski B. et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):829–841. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026982>.
6. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P., Kaprin A., Szczylak C., Hutson T.E. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9807):1931–1939. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61613-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61613-9).
7. Motzer R.J., Escudier B., Tomczak P., Hutson T.E., Michaelson M.D., Negrier S. et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):552–562. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70093-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70093-7).
8. Hutson T.E., Lesovoy V., Al-Shukri S., Stus V.P., Lipatov O.N., Bair A.H. et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(13):1287–1294. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70465-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70465-0).
9. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Rixe O. et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. Published online 2007;356(2):115–124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065044>.
10. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J., Szczylak C., Lee E., Wagstaff 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):1061–1068. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.9764>.
11. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D., Reeves J., Hawkins R., Guo J. et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369(8):722–731. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989>.
12. Albige L., Fay A.P., Xie W., Krajewski K., McDermott D.F., Heng D.Y.C. et al. Efficacy of targeted therapies after PD-1/PD-L1 blockade in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2015;51(17):2580–2586. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.017>.
13. Nadal R., Amin A., Geynisman D.M., Voss M.H., Weinstock M., Doyle J. et al. Safety and clinical activity of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)–tyrosine kinase inhibitors after programmed cell death 1 inhibitor treatment in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2016;27(7):1304–1311. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw160>.
14. Ishihara H., Takagi T., Kondo T., Fukuda H., Tachibana H., Yoshida K. et al. Efficacy of Axitinib After Nivolumab Failure in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *In Vivo*. 2020;34(3):1541–1546. <https://doi.org/10.21873/invi-vo.11943>.

Информация об авторе:

Румянцев Алексей Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №4 отдела лекарственного лечения Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; alexeymma@gmail.com

Information about the author:

Alexey A. Rumyantsev, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Research, Oncology Department of Drug Therapy (chemotherapy) No. 4 of the Department of Drug Therapy, Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; alexeymma@gmail.com