

Эффективность ингибитора тирозинкиназ 1-го поколения (сунитиниб) в терапии метастатического почечно-клеточного рака в альтернативных режимах дозирования

К.В. Меньшиков^{1,2}, А.В. Султанбаев^{1,3}, rkodrb@yandex.ru, Ш.И. Мусин¹, А.А. Измайллов^{1,2}, В.С. Чалов³, И.А. Меньшикова², Н.И. Султанбаева², Е.В. Попова¹, Д.О. Липатов²

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1

² Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

³ Центр ядерной медицины «ПЭТ-Технолоджи»; 450000, Россия, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 58, стр. 2

Резюме

Метастатический почечно-клеточный рак составляет почти 85% всех случаев злокачественных новообразований почки. Одним из показаний к применению сунитиниба (антиангиогенный ингибитор тирозинкиназы) является метастатический почечно-клеточный рак (мПКР) у взрослых. Сунитиниб – пероральный ингибитор тирозинкиназ, включающий рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) и рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR). В основном он используется в качестве препарата первой линии при начальной дозе 50 мг 1 раз в сутки в течение 4 нед. с последующим 2-недельным перерывом. Рекомендации в случае необходимости модификации дозы сводятся к снижению дозы до 37,5 мг/сут, при необходимости – к дальнейшему уменьшению до 25 мг/сут. Другим многообещающим режимом терапии является продолжение приема суточной дозы в 50 мг с более частыми перерывами: 2 нед. лечения с последующей паузой в 1 нед. Приведенный в статье анализ показывает, что пациенты с мПКР, перешедшие из-за нежелательных явлений с терапии по стандартной схеме 4/2 на режим 2/1 сунитиниба, действительно демонстрируют лучший профиль безопасности. Имеются данные о значительном снижении общей токсичности 3–4-й степени, а также о снижении частоты специфической лекарственной токсичности, такой как утомляемость, артериальная гипертензия, ладонно-подошвенный синдром и тромбоцитопения. В статье приведено клиническое наблюдение пациентки с распространенным ПКР, имеющей противопоказание для проведения иммунотерапии. Пациентке была произведена циторедуктивная лапароскопическая резекция левой почки. С учетом имеющихся противопоказаний к иммунотерапии пациентке в первой линии был назначен сунитиниб в монорежиме в стандартной дозировке. После 2 курсов терапии ввиду нежелательных явлений была произведена замена режима терапии 4/2 на 2/1. Проводимая терапия в режиме 2/1 продемонстрировала удовлетворительный профиль безопасности при адекватной клинической эффективности.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, ингибиторы тирозинкиназ, сунитиниб, альтернативные режимы дозирования, редукция доз, нежелательные явления

Для цитирования: Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Измайллов А.А., Чалов В.С., Меньшикова И.А., Султанбаева Н.И., Попова Е.В., Липатов Д.О. Эффективность ингибитора тирозинкиназ 1-го поколения (сунитиниб) в терапии метастатического почечно-клеточного рака в альтернативных режимах дозирования. *Медицинский совет*. 2022;16(9):85–92. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-85-92>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of the 1st generation tyrosine kinase inhibitor sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma in alternative dosing regimens

Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Alexander V. Sultanbaev^{1,3}, rkodrb@yandex.ru, Shamil I. Musin¹, Adel A. Izmailov^{1,2}, Vitaliy S. Chalov³, Irina A. Menshikova², Nadezda I. Sultanbaeva², Ekaterina V. Popova¹, Danila O. Lipatov²

¹ Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

³ Center for Nuclear Medicine “PET-Technology”; 58, Bldg. 2, Rikhard Zorge St., Ufa, 450000, Russia

Abstract

Metastatic renal cell carcinoma accounts for almost 85% of all cases of malignant neoplasms of the kidney. Sunitinib is an anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitor, one of the indications is the treatment of mRCC in adults. Sunitinib is an oral tyrosine kinase inhibitor that includes the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) and the platelet-derived growth factor receptor (PDGFR). Sunitinib is primarily used as a first-line drug at an initial dose of 50 mg. 1 time per day for 4 weeks followed

by a 2-week break. Recommendations, if dose modification is necessary, indicate a dose reduction to 37.5 mg per day and, if necessary, a further dose reduction to 25 mg per day. Another promising regimen is to continue the daily dose of 50 mg with more frequent breaks: 2 weeks of treatment followed by a pause of 1 week. The analysis presented in the article shows that patients with mRCC who switched to sunitinib 2/1 regimen due to adverse events from the standard 4/2 regimen do show an improved safety profile. There is evidence of a significant reduction in overall grade 3–4 toxicity, as well as a reduction in the incidence of specific drug toxicity such as fatigue, hypertension, hand and foot syndrome, and thrombocytopenia. The article presents a clinical observation of a patient with advanced renal cell carcinoma who has a contraindication for immunotherapy. The patient underwent cytoreductive laparoscopic resection of the left kidney. Taking into account the existing contraindications to immunotherapy, the patient was prescribed sunitinib monotherapy at the standard dosage in the first line. After two courses of therapy, due to adverse events, the therapy regimen was changed from 4/2 to 2/1. The ongoing therapy in the 2/1 regimen demonstrated a satisfactory safety profile with adequate clinical efficacy.

Keywords: renal cell carcinoma, tyrosine kinase inhibitors, sunitinib, alternative dosing regimens, dose reduction, adverse events

For citation: Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Musin S.I., Izmailov A.A., Chalov V.S., Menshikova I.A., Sultanbaeva N.I., Popova E.V., Lipatov D.O. Efficacy of the 1st generation tyrosine kinase inhibitor sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma in alternative dosing regimens. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(9):85–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-85-92>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Метастатический почечно-клеточный рак (мПКР) составляет почти 85% всех случаев злокачественных новообразований почки. В Европе и США каждый год диагностируется более 120 000 случаев ПКР, и заболеваемость продолжает расти. Одним из показаний к применению сунитиниба (антиангиогенный ингибитор тирозинкиназы) является метастатический почечно-клеточный рак (мПКР) у взрослых. Сунитиниб – пероральный ингибитор тирозинкиназ, включающий рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) и рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) [1–3]. В двух исследованиях II фазы сунитиниба как антиангиогенного агента была выявлена его клиническая эффективность у пациентов, прогрессирующих на цитокиновой терапии [4, 5]. В объединенном анализе этих исследований II фазы частота общего ответа (ЧОО) составила 42%. Сунитиниб в основном используется в качестве препарата первой линии при начальной дозе 50 мг 1 раз в сутки в течение 4 нед. с последующим 2-недельным перерывом. Рекомендации в случае необходимости модификации дозы сводятся к снижению дозы до 37,5 мг/сут, при необходимости – к дальнейшему уменьшению до 25 мг/сут [6]. Другим многообещающим режимом терапии является продолжение приема суточной дозы в 50 мг при более частых перерывах: 2 нед. лечения с последующей паузой в 1 нед. Ожидается, что этот последний режим может уменьшить побочные эффекты и будет способствовать сохранению качества жизни (HRQoL) при сохранении той же интенсивности дозы. Опыт клиники Кливленда с 30 пациентами, получавшими лечение по схеме 2/1, показал значительное улучшение переносимости препарата при отсутствии явлений токсичности IV степени и с токсичностью III степени менее чем у 30% пациентов [7]. В многоцентровом однокрупном проспективном исследовании 60 пациентов получали по 50 мг сунитиниба по схеме 2/1, но это не приводило к снижению частоты нежелательных явлений III степени или повышению утомляемости и диареи по сравнению с ранее опу-

бликованными данными по графику приема препарата 4/2. Однако данные об эффективности показали высокую скорость наступления ответа и длительное отсутствие прогрессирования, что свидетельствует об улучшенной долгосрочной переносимости сунитиниба пациентами, получающими его по схеме 2/1 [8].

В другом проспективном исследовании II фазы 22 пациента получали сунитиниб в дозе 50 мг по схеме 2/1 в качестве оптимального графика с хорошей эффективностью в отношении ЧОО, выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) [9]. Режим приема сунитиниба 2/1 при оценке через 6 мес. был связан с меньшей токсичностью, более высоким показателем ВБП, чем при схеме 4/2, и без ущерба для эффективности с точки зрения ЧОО и ВБП. Эти данные были получены в многоцентровом рандомизированном открытом исследовании II фазы, в котором 38 пациентов получали лечение по схеме 2/1 [10]. Достаточно большое количество проведенных ретроспективных исследований, в частности исследование RAINBOW, показали лучшую переносимость и эффективность режима 2/1 [11, 12]. В исследовании RAINBOW была проведена оценка модифицированного режима приема 2/1, показавшего лучшую переносимость и клиническую эффективность [7, 13–16]. В этом крупном многоцентровом ретроспективном исследовании проведена оценка безопасности и эффективности режима дозирования сунитиниба 2/1 [11].

В исследование было включено в общей сложности 249 пациентов, которые с ноября 2005 г. по август 2013 г. получали сунитиниб в качестве терапии первой линии. 208 пациентов перешли с режима 4/2 на режим 2/1 (группа 4/2→2/1), из которых 188 больных (90,4%) начали прием сунитиниба со стандартной дозировки и 41 больной – по схеме 2/1 (группа 2/1). Из них 30 чел. (73,2%) начали со стандартной дозы в связи с тяжелым соматическим статусом. В общей сложности 211 пациентов получили стандартный режим 4/2 и составили контрольную группу (группа 4/2). Исходные характеристики пациентов были достаточно сбалансированы, но наблюдались неко-

торые отличия: пациенты в группе 4/2→2/1 имели в целом более благоприятные характеристики по сравнению с двумя другими группами с точки зрения морфологического варианта опухоли (светлоклеточный вариант ПКР у 94,7% больных против 87,8% в группе 2/1 и 86,7% в контрольной группе, $p = 0,01$) и прогноза по критериям IMDC (прогноз благоприятный у 42,3, 24,4 и 34,1% больных соответственно, $p = 0,05$). Хотя статистические значения не были достигнуты, вероятно, из-за гораздо меньшего количества больных по сравнению с другими группами, больные в группе 2/1 имели худшее функциональное состояние по шкале ECOG (ECOG ≥ 1 : 26,9% в группе 4/2→2/1, 41,5% в группе 2/1 и 26% в контрольной группе соответственно, $p = 0,15$).

В группе 4/2→2/1 наиболее частыми причинами смены режима терапии были утомляемость (23,5%), мукозит (16,2%), диарея (11,5%) и ладонно-подошвенный синдром (10,3%). В этой группе 106 из 188 пациентов, начавших прием сунитиниба в дозе 50 мг (56,4%), после перехода продолжали принимать полную дозу сунитиниба. Частота тяжелых нежелательных явлений (степень ≥ 3) была значительно снижена после перехода на режим 2/1 по сравнению с их количеством, зарегистрированным во время начального режима 4/2 (максимальная степень токсичности ≥ 3 : 45,7% в фазе 4/2 по сравнению с 8,2% в фазе 2/1, $p < 0,001$). Распространенность некоторых видов токсичности 3–4-й степени, таких как слабость (10,1% в фазе 4/2 против 0% в фазе 2/1, $p < 0,001$),

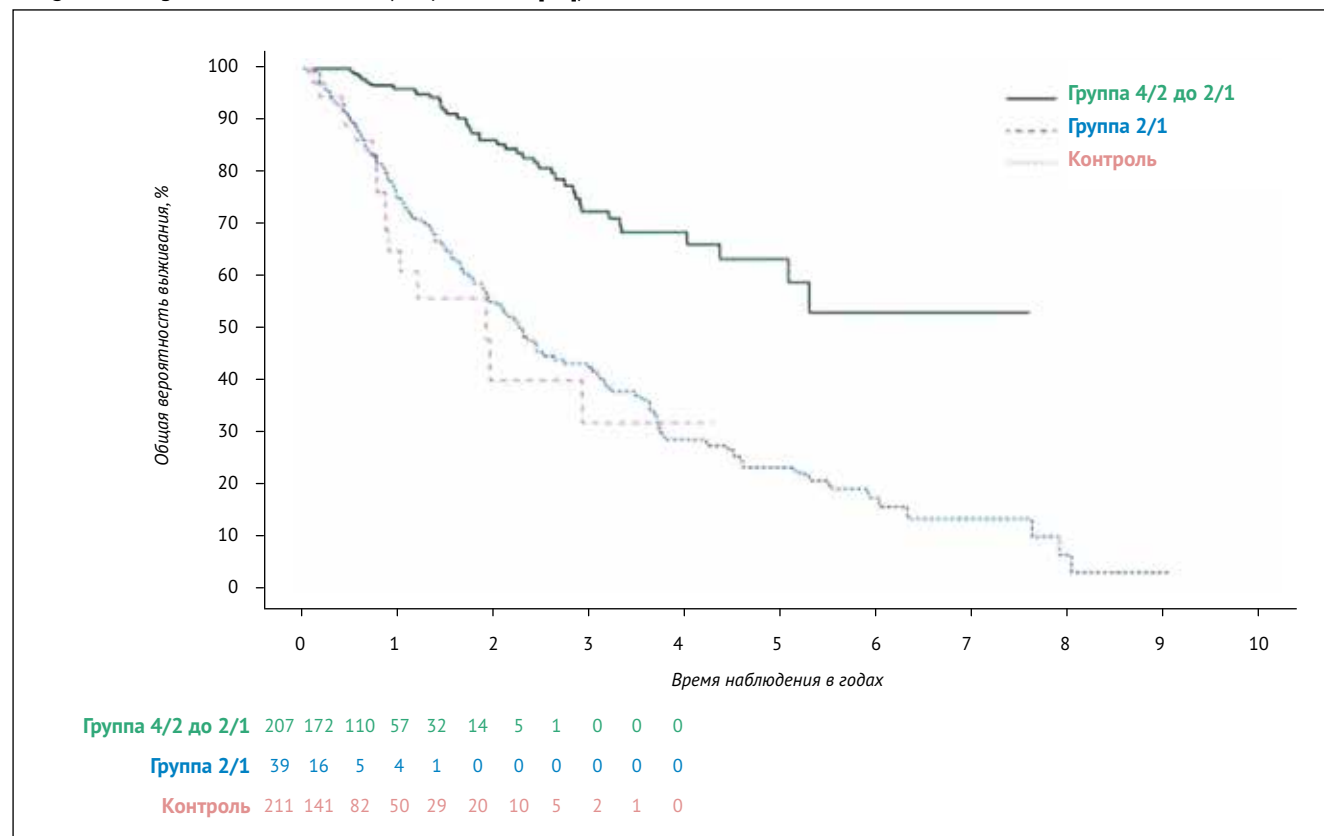
артериальная гипертензия (9,1% против 2,4%, $p = 0,007$), ладонно-подошвенный синдром (10,1% против 3,4%, $p = 0,003$) и тромбоцитопения (7,7% против 0,5%, $p < 0,001$), также была меньше. Максимальная степень токсичности (≥ 3) была значительно ниже у 106 пациентов группы 4/2→2/1, которые получали полную дозу сунитиниба (50 мг) после перехода на режим 2/1 (41,5% против 6,6%, $p < 0,001$). Частота нежелательных явлений ≥ 3 -й степени в группе 2/1 составила 26,8% с общей частотой нежелательных явлений в 80,5% и диареей как наиболее частым тяжелым нежелательным явлением (12,2%) [17, 18].

В группе 4/2→2/1 медиана общей продолжительности лечения составила 28,2 мес. (IQR: 14,2–70,8). В этой же группе средняя медиана общей продолжительности лечения с исходным режимом 4/2 составила 4,3 мес. (IQR: 2,0–12,0) и 19,7 мес. (IQR: 7,3–NR) в группе с режимом 2/1. В группах 2/1 и 4/2 медиана общей продолжительности лечения составила 7,8 мес. (IQR: 5,8–22,4) и 9,7 мес. (IQR: 5,3–16,7) соответственно. Медиана ВБП составила 30,2 мес. (95% ДИ 23,2–47,1) в группе 4/2→2/1, 10,4 мес. (95% ДИ 7,7–23,0) в группе 2/1 и 9,7 мес. (95% ДИ 8,9–11,7) в группе 4/2 (рис. 1).

Медиана ОВ не была достигнута в группе 4/2→2/1, 36-месячная выживаемость составила 72,7% (95% ДИ 63,3–79,9), 23,2 мес. (95% ДИ 10,6–NE) – в группе 2/1 (выживаемость 32,0%, 95% ДИ 11,6–54,7) и 27,8 мес. (95% ДИ 23,1–35,8) – в группе 4/2 (выживаемость 42,3%, 95% ДИ 34,5–50,0) (рис. 2).

● **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования (адаптировано из [11])

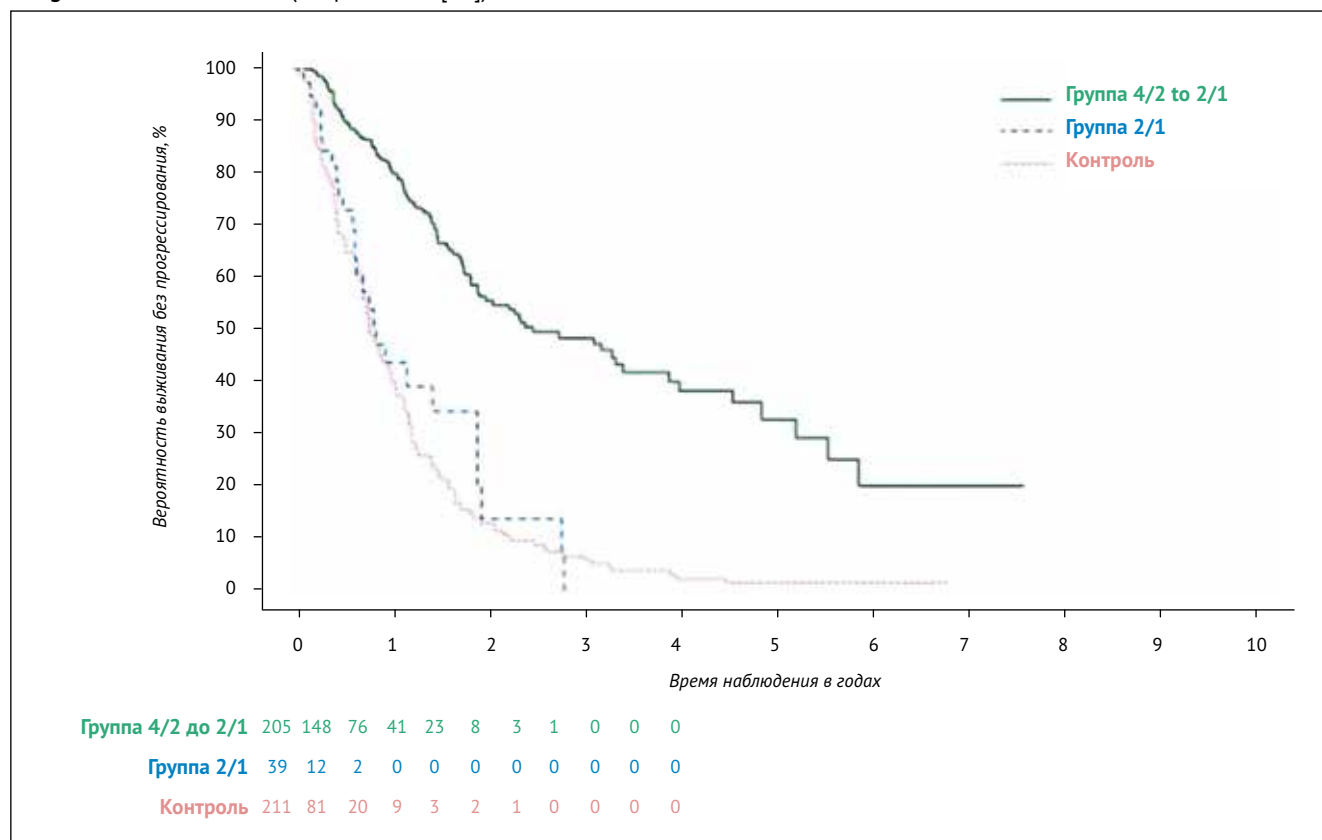
● **Figure 1.** Progression-free survival (adapted from [11])



* 3 пациента в группе 4/2→2/1 и 2 пациента в группе 2/1 не подлежали оценке по ВБП

● **Рисунок 2.** Общая выживаемость (адаптировано из [11])

● **Figure 2.** Overall survival (adapted from [11])



* 1 пациент в группе 4/2→2/1 и 2 пациента в группе 2/1 не подлежали оценке по ОВ

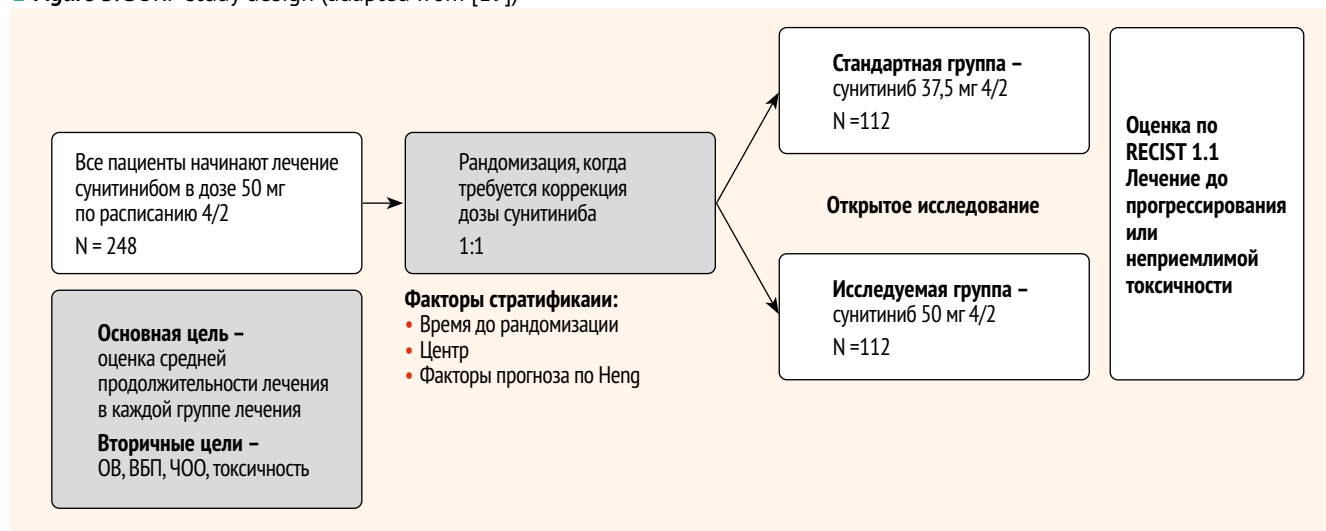
После корректировки критериев IMDC 36-месячные показатели ВБП и ОВ составили 45,5% (95% ДИ 37,8–52,9), 16,9% (95% ДИ 12,7–21,6) и 6,9% (95% ДИ 6,4–7,4); 74,1% (95% ДИ 61,1–83,3), 39,4% (95% ДИ 24,4–54,0) и 39,5% (95% ДИ 33,2–45,7) в 4/2→2/1, 2/1 группах и контрольной группе соответственно.

Приведенный анализ показывает, что пациенты с мПКР, перешедшие из-за нежелательных явлений с терапии сунитинибом по стандартной схеме 4/2 на режим 2/1, действительно демонстрируют лучший профиль безопасности. Имеются данные о значительном снижении общей токсичности 3–4-й степени, а также о снижении частоты специфической лекарственной токсичности, такой как утомляемость, артериальная гипертензия, ладонно-подошвенный синдром и тромбоцитопения. Эти нежелательные явления были зарегистрированы как в исследованиях III фазы, так и в клинической практике, что потенциально может ухудшить оптимальное использование сунитиниба [17, 18]. Более того, переход с режима приема сунитиниба 4/2 на режим 2/1 после появления клинически значимой токсичности не вызывал снижения эффективности. В этом исследовании пациенты, перешедшие к графику 2/1, получили более длительную общую продолжительность лечения, что можно объяснить снижением частоты неуправляемой токсичности. Несмотря на эти обнадеживающие результаты, они должны рассматриваться как предварительные и требующие дальнейшего подтверждения в крупных проспективных контролируемых исследованиях.

Другое исследование, посвященное режиму дозирования сунитиниба (SURF), которое представляет собой проспективное многоцентровое рандомизированное открытое исследование, в котором пациенты были рандомизированы между 2 схемами лечения (стандартная схема 4/2 против экспериментальной 2/1). Стандартный режим 4/2 определялся как 2 периода и включал 4 нед. приема сунитиниба, за которыми следовали 2 нед. перерыва; исследуемый режим 2/1 определялся как 2 периода, включавшие 2 нед. приема сунитиниба, за которыми следовала 1 нед. перерыва. При включении все пациенты начинали принимать сунитиниб по рекомендованной схеме 4/2 с дозой сунитиниба в 50 мг однократно ежедневно. Когда требовалась коррекция дозы сунитиниба, пациенты были рандомизированы между двумя группами: в одной группе доза сунитиниба снижалась до 37,5 мг 1 раз в сутки, в другой группе лечение проводилось препаратом в дозе 50 мг один раз в день (группа 2/1). Дизайн исследования представлен на рис. 3 [19].

Целью этого рандомизированного клинического исследования являлось установление приемлемости исследуемого режима 2/1 с точки зрения эффективности и токсичности. Для этого французского исследования было открыто около 20 сайтов с целью привлечения пациентов, в общей сложности в него было включено 248 чел., рандомизированных в две группы (124 пациента в каждой группе). Общая продолжительность исследования (между первым включением и окончательным анализом) оценивалась в 60 мес.

● **Рисунок 3.** Дизайн исследования SURF (адаптировано из [19])
 ● **Figure 3.** SURF study design (adapted from [19])



В 2019 г. в исследование SURF было включено 80 пациентов, что сделало его крупнейшим среди исследований, оценивающих вопрос об альтернативном режиме 2/1 для сунитиниба. По сравнению с текущими доступными данными это исследование сможет предоставить более надежные сведения об альтернативном режиме терапии сунитинибом при мПМКР. Исследование SURF изучает значимый для клинической практики вопрос о том, как лучше регулировать терапию сунитинибом при возникновении побочных эффектов. В настоящее время сунитиниб продолжает демонстрировать высокую эффективность [20] и рассматривается в качестве адъювантной терапии для пациентов с высоким риском после получения результатов исследования S-TRAC, показавшего, что препарат улучшает ВБП у таких больных [21]. В этом исследовании пациенты начали прием сунитиниба в дозе 50 мг по схеме 4/2. При развитии токсичности проводились перерывы в приеме или снижение дозы до 37,5 мг/сут. Данные решения принимались в зависимости от вида токсичности и степени тяжести. В группе сунитиниба 48,8% пациентов имели нежелательные явления III степени и 12,1% – IV степени тяжести. Более того, относительно HRQoL по большинству субшкал QLQ-C30 пациенты в группе сунитиниба имели более низкие баллы, чем в группе плацебо. В группе сунитиниба снижение дозы и прерывание лечения из-за нежелательных явлений произошло у 34,3 и 46,4% пациентов соответственно, а прекращение лечения из-за нежелательных явлений произошло у 86 пациентов (28,1%).

Таким образом, результаты испытания SURF предоставляют полезные данные для клиницистов, работающих с пациентами с почечноклеточным раком, о том, как регулировать прием сунитиниба в случае токсичности.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка А., 1971 г. р., в апреле 2020 г. впервые обратилась в Республиканский клинический онкологический диспансер с жалобами на боли в поясничной области слева.

До начала эры диагностики методом УЗИ в большинстве случаев почечноклеточный рак определялся при наличии 3 основных симптомов: макрогематурии, прощупываемого образования в животе и болевого синдрома. При дообследовании было выявлено наличие опухоли левой почки, забрюшинной и внутригрудной лимфоаденопатии специфического генеза. По данным КТ от 04.04.2020 г. была сделана картина опухоли левой почки по шкале RENAL 10. Была обнаружена лимфоаденопатия лимфоузла ворот левой почки, забрюшинная и внутригрудная лимфоаденопатия.

На момент обращения пациентки в лечебное учреждение был констатирован распространенный опухолевый процесс. Вопрос о циторедуктивных операциях при мПМКР актуален и в наше время. Однако в исследовании CARMENA, в котором сравнивались результаты лечения 450 больных светлоклеточным мПМКР групп промежуточного и плохого прогноза по критериям MSKCC, рандомизированных на группу нефрэктомии + сунитиниб (стандартная терапия) и группу сунитиниба, было показано, что терапия сунитинибом не уступает по эффективности выполнению нефрэктомии с последующей терапией сунитинибом у больных мПМКР групп промежуточного и плохого прогноза [22, 23]. Но в любом случае остается возможность циторедуктивной операции при мПМКР благоприятного и в ряде случаев промежуточного прогноза. Немедленная циторедуктивная нефрэктомия рекомендована пациентам с олигометастазами, если возможно выполнить их полное удаление. Отсроченная циторедуктивная нефрэктомия показана пациентам группы промежуточного прогноза со светлоклеточным мПМКР, которым будет проводиться системная терапия сунитинибом [23, 24]. В пользу резекции почки может свидетельствовать работа А. Antonelli et al. [23, 25].

07.05.2020 г. пациентке произведена циторедуктивная лапароскопическая резекция левой почки. Послеоперационный период характеризовался отсутствием осложнений, и пациентка на 5-е сут. была выписана из стационара. Морфологическое заключение: папиллярный почечноклеточный рак тип 1, G2 по Фурману с вращением

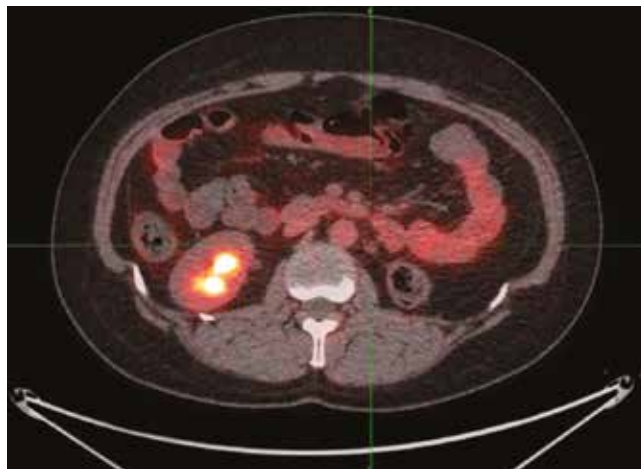
● **Рисунок 4.** ПЭТ КТ до начала терапии сунитинибом (таргетный забрюшинный лимфоузел)

● **Figure 4.** PET CT scan before sunitinib therapy (the target retroperitoneal lymph node)



● **Рисунок 5.** ПЭТ КТ после 6 мес. терапии сунитинибом, констатирован частичный ответ

● **Figure 5.** PET CT scan after 6 months of sunitinib therapy, a partial response was observed



в псевдокапсулу опухоли. В ткани почки и прилежащей паранефральной клетчатке опухолевой ткани не обнаружено. В отдельно присланных фрагментах жировой клетчатки было обнаружено наличие опухолевой ткани. Пациентка была отнесена к группе промежуточного прогноза по IMDC, т. к. имелись два фактора: уровень гемоглобина менее ВГН (104 г/л) и время от диагностирования до начала лекарственной терапии составляло менее 1 года. Также следует отметить наличие в анамнезе серонегативного ревматоидного артрита в развернутой стадии, длительность болезни составляла более 1 года при наличии типичной симптоматики. По поводу ревматоидного артрита пациентка получала препараты из группы НПВС и метотрексат в дозе до 25 мг в нед. Наличие аутоиммунного заболевания в анамнезе, а не иммунотерапии распространенного ПКР, послужило основанием для назначения ингибиторов тирозинкиназ.

29.05.2020 г. пациентке была начата терапия сунитинибом по 50 мг/сут согласно клиническим рекомендациям. Доза сунитиниба 50 мг/сут достаточна для получения целевых концентраций препарата в плазме, необходимых для ингибирования PDGFR и VEGFR, а применяемая в режиме 4/2 нед. она обеспечивает удовлетворительную клиническую эффективность [20, 26].

Во время терапии были отмечены следующие нежелательные явления: эпизоды лейкопении I ст., диарея III ст., тромбоцитопения II ст. В течение первых 2 мес. терапии отмечалась выраженная артериальная гипертензия. Артериальное давление достигало 190/130 мм рт. ст. Коррекция артериальной гипертензии проводилась комбинациями антигипертензивных препаратов. Оценка нежелательных явлений осуществлялась в соответствии с NCI CTCAE v5.0. С учетом выраженных нежелательных явлений пациентке после двух курсов терапии сунитинибом в режиме 4/2 была произведена замена на схему 2/1. Смена режима на 2/1, а не редукция дозы до 37,5 мг, по нашему мнению, обеспечивает более высокую клиническую эффективность. В исследовании II фазы RESTORE сравнивались эффек-

тивность и безопасность схем терапии сунитинибом 2/1 и 4/2 у 74 пациентов со светлоклеточным мПКР. Схема 2/1 оказалась ассоциирована со значимым увеличением 6-месячной выживаемости без отказа от лечения (с 44 до 63%), медианы времени до неудачи лечения (с 6,0 до 7,6 мес.), со снижением частоты нейтропении (с 61 до 37%) и усталости (с 83 до 58%), а также с уменьшением времени до первого снижения дозы [10, 20]. Оценка эффективности терапии проводилась методом ПЭТ КТ. Таргетным очагом был расценен забрюшинный лимфоузел размером до 30 мм (рис. 4).

После замены режима 4/2 на 2/1 нежелательные явления, отмеченные ранее, разрешились. Артериальная гипертензия была успешно купирована комбинацией антигипертензивных препаратов. На контрольном ПЭТ КТ через 6 мес. терапии был отмечен частичный ответ (рис. 5).

В настоящее время пациентка продолжает терапию сунитинибом в режиме 2/1, общее время терапии составляет 23 мес. Переносимость сунитиниба в настоящее время удовлетворительная, артериальная гипертензия купирована адекватно. Лучшая переносимость режима 2/1 также продемонстрирована в ряде ретроспективных исследований [10, 14, 17, 27]. На основании этих данных в России дозовый режим 2/1 разрешен к использованию у пациентов с плохой индивидуальной переносимостью режима 4/2.

ОБСУЖДЕНИЕ

До недавнего времени стандартом 1-й линии терапии у пациентов групп благоприятного и промежуточного прогноза IMDC являлся сунитиниб. В регистрационном исследовании сунитиниба в сравнении с интерфероном альфа медиана общей выживаемости составляла 26,4 мес. против 21,8 мес. соответственно. Также следует отметить хорошо изученный профиль безопасности сунитиниба. В регистрационном исследовании сунитиниб продемонстрировал приемлемый и предсказуемый спектр нежелательных явлений [5, 20].

В настоящее время развитие производства иммуноонкологических препаратов отодвигает ингибиторы тирозинкиназы первого поколения на второй план. Также для иммуноонкологических препаратов существует достаточно специфичный профиль токсичности. Следует с особой осторожностью подходить к назначению иммуноонкологической терапии пациентам с аутоиммунными заболеваниями. В частности, при наличии серьезных аутоиммунных заболеваний назначение ингибиторов контрольных точек противопоказано.

Ингибитор тирозинкиназы первого поколения (сунитиниб) достаточно хорошо изучен, в т. ч. с точки зрения его безопасности. Одним из оптимальных режимов терапии при выраженных нежелательных явлениях является прием суточной дозы в 50 мг при более частых перерывах: 2 нед. лечения с последующей паузой в 1 нед. Этот режим при той же интенсивности дозы уменьшает побочные эффекты и способствует сохранению качества жизни (HRQoL). В нескольких проведенных исследованиях была продемонстрирована клиническая эффективность режима 2/1 при меньшей токсичности. В исследовании RAINBOW была проведена оценка модифицированного режима приема 2/1, демонстрирующего лучшую переносимость и клиническую эффективность [7, 13–16]. Медиана ОВ не была достигнута в группе 4/2→2/1, 36-месячная выживаемость составила 72,7% в группе 2/1 и 27,8 мес. в группе 4/2. В исследовании II фазы RESTORE сравнивались эффективность и безопасность схем терапии сунитинибом 2/1 и 4/2 у 74 пациентов со светлоклеточным мПРК. Схема 2/1 оказалась ассоциирована со значимым увеличением 6-месячной выживаемости без отказа от лечения (с 44 до 63%), медианы времени до неудачи лечения (с 6,0 до 7,6 мес.), со снижением частоты

нейтропений (с 61 до 37%) и усталости (с 83 до 58%), а также с уменьшением времени до первого снижения дозы [10, 20].

В приведенном клиническом наблюдении пациентка находилась в группе промежуточного прогноза по IMDC и имела в анамнезе ревматоидный артрит, что послужило показанием для назначения сунитиниба в качестве первой линии терапии мПРК. Нежелательные явления потребовали редукции дозы или смены режима терапии. Замена режима терапии 4/2 на 2/1 позволила улучшить переносимость лечения и обеспечить достаточно долгосрочный эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день применение сунитиниба в качестве терапии первой линии для пациентов с мПРК является актуальным: существуют группы пациентов с имеющимися в анамнезе аутоиммунными заболеваниями, при которых противопоказано назначение препаратов из группы ингибиторов контрольных точек. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует возможности контроля заболевания с применением достаточно хорошо изученного препарата. Пациентка на протяжении более чем 23 мес. получает терапию сунитинибом с частичным ответом и удовлетворительной переносимостью. Также следует отметить равную эффективность режимов терапии сунитинибом 4/2 и 2/1 с лучшей переносимостью последнего. Смена режима на 2/1 позволила сохранить качество жизни при успешном контроле заболевания.



Поступила / Received 16.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 04.04.2022

Принята в печать / Accepted 11.04.2022

Список литературы / References

- Abrams TJ, Lee L.B., Murray L.J., Pryer N.K., Cherrington J.M. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther.* 2003;2(5):471–478. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12748309/>.
- Mendel D.B., Laird A.D., Xin X., Louie S.G., Christensen J.G., Li G. et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res.* 2003;9(1):327–337. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12538485/>.
- O'Farrell A.M., Abrams TJ., Yuen H.A., Ngai T.J., Louie S.G., Yee K.W. et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood.* 2003;101(9):3597–3605. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-07-2307>.
- Motzer RJ., Michaelson M.D., Redman B.G., Hudes G.R., Wilding G., Figlin R.A. et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(1):16–24. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.2574>.
- Motzer RJ., Rini B.I., Bukowski R.M., Curti B.D., George D.J., Hudes G.R. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA.* 2006;295(21):2516–2524. <https://doi.org/10.1001/jama.295.21.2516>.
- Калпинский А.С., Алексеев Б.Я. Эффективность Сунитиниба в таргетной терапии метастатического рака почки. *Онкоурология.* 2009;3(3):63–67. Режим доступа: <https://oncology.abvpress.ru/oncur/article/view/272>. Kalpinskiy A.S., Alekseev B.Ya. Efficacy of sunitinib in the targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Onkourologiya.* 2009;3(3):63–67. (In Russ.) Available at: <https://oncology.abvpress.ru/oncur/article/view/272>.
- Najjar Y.G., Mittal K., Elson P., Wood L., Garcia J.A., Dreicer R., Rini B.I. A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 2014;50(6):1084–1089. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.01.025>.
- Jonasch E., Slack R.S., Geynisman D.M., Hasanov E., Milowsky M.I., Rathmell W.K. et al. Phase II Study of Two Weeks on, One Week off Sunitinib Scheduling in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(16):1588–1593. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.1485>.
- Bjarnason G.A., Knox J.J., Kollmannsberger C.K., Soulières D., Ernst D.S., Zalewski P. et al. The efficacy and safety of sunitinib given on an individualised schedule as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma: A phase 2 clinical trial. *J Clin Oncol.* 2019;108:69–77. <https://doi.org/10.1016/j.jco.2018.12.006>.
- Lee J.L., Kim M.K., Park I., Ahn J.-H., Lee D.H., Ryou H.M. et al. Randomized phase II trial of Sunitinib four weeks on and two weeks off versus Two weeks on and One week off in metastatic clear-cell type REnal cell carcinoma: RESTORE trial. *Ann Oncol.* 2015;26(11):2300–2305. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv357>.
- Bracarda S., Iacovelli R., Boni L., Rizzo M., Derosa L., Rossi M. et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. *Ann Oncol.* 2015;26(10):2107–2113. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv315>.
- Kalra S., Rini B.I., Jonasch E. Alternate sunitinib schedules in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1300–1304. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv030>.
- Kondo T., Takagi T., Kobayashi H., Iizuka J., Nozaki T., Hashimoto Y. et al. Superior tolerability of altered dosing schedule of sunitinib with 2-weeks-on and 1-week-off in patients with metastatic renal cell carcinoma – comparison to standard dosing schedule of 4-weeks-on and 2-weeks-off. *Jpn J Clin Oncol.* 2014;44(3):270–277. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyt232>.
- Atkinson B.J., Kalra S., Wang X., Bathala T., Corn P., Tannir N.M., Jonasch E. Clinical outcomes for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with alternative sunitinib schedules. *J Urol.* 2014;191(3):611–618. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.08.090>.
- Neri B., Vannini A., Brugia M., Muto A., Rangan S., Rediti M. et al. Biweekly sunitinib regimen reduces toxicity and retains efficacy in metastatic renal cell carcinoma: a single-center experience with 31 patients. *Int J Urol.* 2013;20(5):478–483. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2012.03204.x>.
- Bjarnason G.A., Khalil B., Hudson J.M., Williams R., Milot L.M., Atri M. et al. Outcomes in patients with metastatic renal cell cancer treated with individ-

- ualized sunitinib therapy: correlation with dynamic microbubble ultrasound data and review of the literature. *Urol Oncol.* 2014;32(4):480–487. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2013.10.004>.
17. Bracarda S., Sisan M., Marrocolo F., Hamzaj A., del Buono S., De Simone V. GOAL: an inverse toxicity-related algorithm for daily clinical practice decision making in advanced kidney cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;89(3):386–393. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.09.002>.
 18. Ravaud A. Treatment-associated adverse event management in the advanced renal cell carcinoma patient treated with targeted therapies. *Oncologist.* 2011;16(Suppl. 2):32–44. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-S2-32>.
 19. Mouillet G., Paillard M.-J., Maurina T., Vernerey D., Hon T.N.T., Almotlak H. et al. Open-label, randomized multicentre phase II study to assess the efficacy and tolerability of sunitinib by dose administration regimen (dose modification or dose interruptions) in patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma: study protocol of the SURF trial. *Trials.* 2018;19(1):221. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2613-8>.
 20. Волкова М.И., Калинин С.А. Осталось ли место сунитинибу в современных рекомендациях по системному лечению распространенного почечно-клеточного рака? *Медицинский совет.* 2021;(9):89–94. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-89-94>.
Volkova M.I., Kalinin S.A. Does sunitinib still have a place in the current recommendations for the systemic treatment of advanced renal cell carcinoma? *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(9):89–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-89-94>.
 21. Ravaud A., Motzer R.J., Pandha H.S., George D.J., Pantuck A.J., Patel A. et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med.* 2016;375(23):2246–2254. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611406>.
 22. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S., Colas S., Beauval J.-B., Bensalah K. et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(5):417–427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803675>.
 23. Матвеев В.В., Маркова А.С. Рак почки: что нового в 2018 году. *Онкоурология.* 2018;14(4):48–52. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-4-48-52>.
Matveev V.B., Markova A.S. Renal cell carcinoma: What's new in 2018. *Onkourologiya.* 2018;14(4):48–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-4-48-52>.
 24. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y., Bensalah K., Dabestani S., Fernández-Pello S. et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol.* 2019;75(5):799–810. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.011>.
 25. Antonelli A., Minervini A., Sandri M., Bertini R., Bertolo R., Carini M. et al. Below Safety Limits, Every Unit of Glomerular Filtration Rate Counts: Assessing the Relationship Between Renal Function and Cancer-specific Mortality in Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2018;74(5):661–667. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.07.029>.
 26. Меньшиков К.В., Измаилов А.А., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Чалов В.С., Меньшикова И.А. и др. Метастатический почечно-клеточный рак, возможности таргетной терапии. *Медицинский совет.* 2021;(20):138–144. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-138-144>.
Menshikov K.V., Izmailov A.A., Sultanbaev A.V., Musin S.I., Chalov V.S., Menshikova I.A. et al. Metastatic renal cell carcinoma, the possibility of targeted therapy. *Case. Meditsinskiy Sovet.* 2021;(20):138–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-138-144>.
 27. Bracarda S., Negrier S., Casper J., Porta C., Schmidinger M., Larkin J. et al. How clinical practice is changing the rules: the sunitinib 2/1 schedule in metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(3):227–233. <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1276830>.

Информация об авторах:

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., врач-онколог отдела химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Мусин Шамиль Исмагилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №VI, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>

Измаилов Адел Альбертович, д.м.н., главный врач, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; профессор кафедры урологии с курсом Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; izmailov75@mail.ru

Чалов Виталий Сергеевич, заведующий отделением радиотерапии, врач-радиотерапевт, Центр ядерной медицины «ПЭТ-Технолджи»; 450000, Россия, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 58, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8779-4074>; v.chalov@pet-net.ru

Меньшикова Ирина Асхатовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры биологической химии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru

Султанбаева Надежда Ивановна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru

Попова Екатерина Владимировна, врач-онколог, заведующая отделением амбулаторной противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-1242-759X>

Липатов Данила Олегович, студент лечебного факультета, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-3193-9008>; lipatov911@gmail.com

Information about the authors:

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; Associate Professor, Department of Oncology with Oncology and Pathological Anatomy Courses, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Alexander V. Sultanbaev, Cand. Sci. (Med.), Head of Cancer Drug Therapy Department, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Shamil I. Musin, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Surgery No. 6, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>

Adel A. Izmailov, Dr. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; izmailov75@mail.ru; Professor, Department of Urology with an Institute of Continuing Professional Education Course, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; izmailov75@mail.ru

Vitaliy S. Chalov, Head of Department of Radiotherapy, Radiotherapist, Center for Nuclear Medicine “PET-Technology”; 58, Bldg. 2, Rikhard Zorge St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8779-4074>; v.chalov@pet-net.ru

Irina A. Menshikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru

Nadezda I. Sultanbaeva, Oncologist, Cancer Drug Therapy Department No. 1, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru

Ekaterina V. Popova, Oncologist, Head of Department of Outpatient Cancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1242-759X>

Danila O. Lipatov, Student, Faculty of General Medicine, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3193-9008>; lipatov911@gmail.com