

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-90-93

Возможности применения альтернативных схем терапии сунитинибом у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком

А. В. Бяхов, А. А. ХисамовГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» (ГБУЗ МКНЦ ДЗМ), Москва, Россия
Для корреспонденции: arthisamov@mail.ru

Резюме: Сунитиниб является одним из основных препаратов для первой линии терапии светлоклеточного метастатического почечно-клеточного рака (мПКР). В настоящее время для достижения оптимального уровня концентрации препарата в плазме стандартной схемой терапии является режим 4/2 – 4 недели ежедневного приема 50 мг сунитиниба с последующим перерывом на 2 недели. Однако при такой схеме нередко встречаются побочные явления, что заставляет уменьшить дозировку препарата. За последние несколько лет накопились доказательства эффективности схемы 2/1 – 2 недели приема сунитиниба по 50 мг в день с последующим перерывом на неделю. Данная схема позволяет поддерживать необходимую концентрацию препарата в плазме, способствуя достоверному уменьшению частоты побочных явлений. В данной статье приведен обзор литературы, посвященный эффективности применения сунитиниба по схеме 2/1 у больных с мПКР.

Ключевые слова: сунитиниб, метастатический почечно-клеточный рак, таргетная терапия

Почечно-клеточный рак (ПКР) представляет гетерогенную группу злокачественных опухолей, развивающихся из почечного тубулярного эпителия, и входит в 10 наиболее часто встречаемых злокачественных новообразований в мире. В настоящее время выделяют три основных подтипа ПКР: светлоклеточный, папиллярный и хромофобный. Остальные подтипы составляют менее 1%. В том случае, когда опухоль не подходит ни под какие диагностические критерии, ее относят к неклассифицированному ПКР. Наиболее часто встречаемый вид ПКР – светлоклеточный, который является причиной большей части смертей от ПКР, а также составляет 83–88% случаев метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) [1].

Доля ПКР составляет около 2% от всех выявляемых злокачественных новообразований, причем заболеваемость в развитых странах выше [2]. Ежегодно в мире диагностируется около 295 000 новых случаев ПКР, а количество смертей составляет около 134 000 [3, 4].

В России в 2015 г. выявлено 22846 новых случаев ПКР (3,9% в структуре онкологической заболеваемости). Количество смертей от ПКР составило 8 511 (2,9% от общей смертности от онкозаболеваний) [5].

Несмотря на проведенное радикальное лечение, у около 30% пациентов с локализованным светлоклеточным ПКР развивается метастатическая болезнь, что требует проведения системной терапии и ассоциировано с высокой летальностью [1]. Таргетная терапия, направленная на сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и мишень рапамицина (mTOR), постепенно развивалась в последние годы, но частота ответа на лечение весьма вариабельна, и большинство пациентов в итоге прогрессируют [6].

Одним из наиболее эффективных таргетных препаратов, применяемых для лечения пациентов с мПКР, является ингибитор тирозинкиназ сунитиниб. Данный препарат способен одновременно ингибировать рецепторы различных тирозинкиназ, участвующих в процессах роста опухоли, ангиогенеза и образования метастазов: сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), фактора стволовых клеток (KIT), растворимой FMS-подобной тирозинкиназы-1 (FLT3), макрофагального колониестимулирующего фактора (CSF-R) и глиального нейротрофического фактора [7].

Современные руководства по лечению мПКР рекомендуют применять сунитиниб в режиме 4/2 (сунитиниб 50 мг/день в течение 4-х недель с последующим 2-недельным перерывом) с корректировкой дозировки и прерыванием лечения в зависимости от индивидуальной переносимости [8].

Так, в результате исследования I фазы с участием 28 пациентов с распространенными формами злокачественных опухолей, получавших сунитиниб по схеме 4/2, был сделан вывод, что оптимальной дозировкой препарата, позволяющей добиться клинического эффекта без тяжелых побочных эффектов, является доза 50 мг. Фармакокинетические данные позволили заключить, что для поддержания активной концентрации препарата в плазме достаточно применять его один раз в день [9].

Такая же дозировка сунитиниба была использована в рандомизированном исследовании III фазы, где его эффективность сравнивали с интерфероном-α (ИФН-α). В исследование были включены 750 пациентов со светлоклеточным мПКР. Помимо того, что сунитиниб показал

гораздо лучшие результаты общей выживаемости и выживаемости без прогрессии, было отмечено достоверное улучшение качества жизни в сравнении с ИФН- α . Наиболее часто встречаемыми побочными эффектами в группе сунитиниба были артериальная гипертензия (12%), повышенная утомляемость (11%), диарея (9%) и ладонно-подошвенный синдром (9%). Примерно 20% пациентов прекратили прием сунитиниба в указанном режиме вследствие развития побочных эффектов, а 50% пациентов потребовалось уменьшить дозировку препарата [10–12].

В мета-анализе, посвященном исследованию фармакокинетики и фармакодинамики сунитиниба, было показано, что увеличение дозировки препарата приводит к улучшению общей выживаемости и выживаемости без прогрессии, однако частота побочных явлений также достоверно возрастала с увеличением дозировки препарата [13].

Подобные разнонаправленные эффекты применения сунитиниба заставили исследователей и клиницистов искать оптимальный режим назначения сунитиниба. Большинство опубликованных исследований посвящено сравнению режима 4/2 с режимом 2/1 (2 недели ежедневного приема сунитиниба в дозировке 50 мг с последующим недельным перерывом). Был опубликован ряд ретроспективных исследований, в которых было показано преимущество в уменьшении частоты побочных явлений при назначении режима 2/1 над традиционным режимом 4/2 [14–22].

В мета-анализе 10-ти проспективных исследований, изучающем фармакокинетику и фармакодинамику сунитиниба у пациентов с распространенными формами ПКР и ГИСО, было показано, что использование режима 2/1 будет иметь сравнимую эффективность с режимом 4/2. Также использованные предиктивные модели предсказали уменьшение частоты развития сунитиниб-ассоциированной тромбоцитопении [23].

В статье, отразившей экспертное мнение по вопросу наилучшего режима и дозирования сунитиниба, приведен обзор литературы, анализирующий исследования, которые сравнивают режимы назначения сунитиниба 4/2 и 2/1. Необходимо подчеркнуть, что большинство опубликованных исследований не были включены в обзор ввиду существенных изъянов в методологии. Были проанализированы всего 4 исследования, также имеющие низкий уровень доказательности [8].

В ретроспективном одноцентровом исследовании [15] были проанализированы результаты лечения пациентов с метастатическим светлоклеточным ПКР у пациентов старше 18 лет, которым сунитиниб назначался в качестве первой линии терапии. В исследуемую группу были включены пациенты, у которых вследствие побочных эффектов возникла необходимость изменить стандартную схему 4/2 на 2/1 или другую схему. В контрольную группу вошли 187 пациентов, которым проводилось лечение по схеме 4/2. 87% из них получали стандартное лечение с самого начала. На протяжении исследования 53% про-

должили терапию по этой схеме, 47% пациентов были переведены на альтернативный режим вследствие побочных эффектов: повышенная утомляемость (64%), ладонно-подошвенный синдром (38%), диарея (32%), мукозиты (22%). После смены схемы лечения на альтернативную частота побочных эффектов значительно уменьшилась: повышенная утомляемость была отмечена у 29% пациентов, ладонно-подошвенный синдром – у 10%, диарея – у 6% и мукозиты – у 5%. Из них по схеме 2/1 лечение получили 87% пациентов. Медиана продолжительности лечения в группе стандартной терапии составила 4,1 месяца, в группе альтернативной терапии – 13,6 месяцев ($p < 0,0001$). Медиана времени до смены схемы лечения составила 5,6 месяцев. Выживаемость в группе стандартного лечения составила 17,7 месяцев, в группе альтернативного лечения – 33,0 месяца ($p < 0,0001$) [15].

В ретроспективном мультицентровом исследовании [17] было проведено сравнение результатов лечения пациентов, которые получали сунитиниб по стандартной схеме 4/2 с последующей сменой схемы на 2/1 вследствие развития побочных эффектов ($n=208$), с результатами лечения пациентов, которые изначально получали сунитиниб по схеме 2/1 ввиду общего состояния ($n=41$). В исследовании приняли участие 249 пациентов с метастатическим ПКР, получавших сунитиниб в качестве терапии первой линии. Авторы исследования обнаружили, что после смены схемы терапии с 4/2 на 2/1 достоверно уменьшилась частота побочных эффектов 3-й степени и выше (45,7% и 8,2%, $p < 0,001$). В группе 2/1 частота побочных эффектов $\geq$ 3-й степени составила 26,8%. Выживаемость без прогрессии составила 30,2 месяца в группе 4/2→2/1 и 10,4 месяца в группе 2/1. Медиана общей выживаемости в группе 4/2→2/1 не была достигнута, в группе 2/1 составила 23,2 месяца [17].

В ретроспективном одноцентровом исследовании [19] были проанализированы результаты лечения сунитинибом пациентов с мПКР, которым вследствие токсичности терапии схема лечения 4/2 была заменена на схему 2/1, и проведено сравнение частоты возникновения побочных эффектов с группой лечения по стандартной схеме 4/2. Авторы исследования обнаружили, что в группе лечения по схеме 2/1 достоверно уменьшилась частота побочных явлений. Так, при лечении по схеме 2/1 не было отмечено побочных эффектов 4-й степени и только у 27% пациентов отмечены побочные эффекты 3-й степени, что позволило продлить терапию у данной категории больных. Медиана продолжительности лечения при схеме 4/2 составила 12,6 месяцев (от 1,2 месяца до 5,1 года), при схеме 2/1 – 11,9 месяцев (0,9–73,3 месяцев) [19].

В единственном опубликованном проспективном исследовании II фазы [20] пациенты с светлоклеточным мПКР были рандомизированы на получение терапии сунитинибом по схеме 4/2 ($n=36$) и по схеме 2/1 ($n=38$). Первичной целью исследования была 6-месячная выживаемость без отмены лечения. В группе 4/2 она составила 44%, в группе 2/1 – 63%. Нейтропения любой степени

в группе 4/2 отмечена в 61% в сравнении с 37% в группе 2/1. Повышенная утомляемость любой степени также чаще встречалась в группе 4/2. Также была отмечена тенденция в уменьшении частоты стоматита, ладонно-подошвенного синдрома и сыпи в группе 2/1. Частота объективного ответа на лечение в группе 4/2 составила 36%, в группе 2/1 – 47%. Выживаемость без прогрессии составила 10,1 и 12,1 месяцев соответственно [20].

На сегодняшний день лечение пациентов с метастатическим ПКР остается актуальной задачей современной онкологии. В качестве терапии первой линии для данной группы больных одним из стандартов с 2006 г. является сунитиниб. Схема 4/2 на сегодняшний день остается наиболее часто назначаемой. Однако в клинической практике нередко ситуации, когда в связи с возникновением неже-

лательных реакций или плохой субъективной переносимостью этих явлений возникает потребность в назначении альтернативных схем терапии, снижении дозы или перерывах в терапии. На данный момент нет убедительных данных, подтверждающих, что уменьшение ежедневной дозировки препарата приводит к снижению частоты побочных явлений, при этом установлена положительная корреляция между дозой сунитиниба и эффективностью терапии. В то же время постепенно накапливается доказательная база в отношении того, что наиболее часто применяемая альтернативная схема 2/1 позволяет уменьшить частоту побочных эффектов, как следствие, продлить время терапии и в итоге улучшить общую выживаемость пациентов, что диктует дальнейшую необходимость проведения масштабных рандомизированных исследований.

Информация об авторах

Антон В. Бяхов, врач-онколог, отделение клинической онкологии

Артур А. Хисамов, врач-хирург, отделение высокотехнологичной хирургии и хирургической эндоскопии, e-mail: arthisamov@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-90-93

For citation: Byakhov A. V., Khisamov A. A. Possibilities of using alternative schemes of sunitinib therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Malignant Tumours* 2017; 2: 90–93. (In Russ.)

Possibilities of using alternative schemes of sunitinib therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma

A. V. Byakhov, A. A. Khisamov

Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia
For correspondence: arthisamov@mail.ru

Abstract: Sunitinib is one of the most frequently used drugs for the first line therapy for clear cell metastatic renal cell carcinoma (mRCC). At present, in order to achieve the optimal level of concentration of the drug in the plasma, the standard therapy regimen is 4/2 – 4 weeks of daily intake of 50 mg of sunitinib followed by a break for 2 weeks. However, with this scheme, side effects are often encountered. It makes necessary to reduce the dosage of the drug. Over the past few years, there is a growing evidence of the effectiveness of the scheme 2/1 – 2 weeks of taking sunitinib at 50 mg per day, followed by a break for a week. This scheme allows to maintain the necessary concentration of the drug in the plasma and decrease the rate of side effects. In this article, a review of the literature on the efficacy of sunitinib scheme 2 / 1 in patients with mRCC is presented.

Key words: sunitinib; metastatic renal cell carcinoma; targeted therapy

Information about the authors

Anton V. Byakhov, MD, oncologist, Department of Clinical Oncology

Artur A. Khisamov, MD, surgeon, Department of High-Tech Surgery, e-mail: arthisamov@mail.ru

Литература • References

1. Hsieh J. J., Purdue M. P., Signoretti S., Swanton C., Albiges L., Schmidinger M., Heng D. Y., Larkin J., Ficarra V. Renal cell carcinoma., *Nat. Rev. Dis. Primers.*, 2017, Vol. 3, pp. 17009. doi: 10.1038/nrdp. 2017.9.

2. Ferlay J. et al. GLOBOCAN 2012 v1. 0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 1, 2013, GLOBOCAN <http://globocan.iarc.fr> (accessed on 4 Aug 2016).
3. Torre L. A. et al. Global cancer statistics, 2012, *CA Cancer J. Clin.*, 2015, Vol. 65, pp. 87–108.
4. Global Burden of Disease Cancer Collaboration et al. The Global Burden of Cancer 2013, *JAMA Oncol.*, 2015, Vol. 1, pp. 505–527.
5. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В., Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Москва, 2017. 250 с. [Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality), Moscow, 2017, 250 p. (In Russ.).]
6. Motzer R. J., Hutson T. E., McCann L., Deen K., Choueiri T. K. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib, *N. Engl. J. Med.*, 2014, Vol. 370, pp. 1769–1770.
7. Schmid T. A., Gore M. E. Sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma, *Ther. Adv. Urol.*, 2016, Vol. 8, No. 6, pp. 348–371. Epub 2016 Aug 23.
8. Bracarda S., Negrier S., Casper J., Porta C., Schmidinger M., Larkin J., Gross Goupil M., Escudier B. How clinical practice is changing the rules: the sunitinib 2/1 schedule in metastatic renal cell carcinoma, *Expert. Rev. Anticancer Ther.*, 2017, Vol. 17, No. 3, pp. 227–233. doi: 10.1080/14737140.2017.1276830. Epub 2017 Jan 3. Review.
9. Faivre S., Delbaldo C., Vera K., Robert C., Lozahic S., Lassau N., Bello C., Deprimo S., Brega N., Massimini G., Armand J. P., Scigalla P., Raymond E. J. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosinekinase inhibitor, in patients with cancer, *Clin. Oncol.*, 2006, Vol. 24, No. 1, pp. 25–35. Epub 2005 Nov 28.
10. Motzer R. J., Hutson T. E., Tomczak P., Michaelson M. D., Bukowski R. M., Oudard S., Negrier S., Szczylik C., Pili R., Bjarnason G. A., Garcia-del-Muro X., Sosman J. A., Solska E., Wilding G., Thompson J. A., Kim S. T., Chen I., Huang X., Figlin R. A. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma, *J. Clin. Oncol.*, 2009, Vol. 27, No. 22, pp. 3584–90. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1293. Epub 2009 Jun 1.
11. Motzer R. J., Hutson T. E., Tomczak P., Michaelson M. D., Bukowski R. M., Rixe O., Oudard S., Negrier S., Szczylik C., Kim S. T., Chen I., Bycott P. W., Baum C. M., Figlin R. A. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma, *N. Engl. J. Med.*, 2007, Vol. 356, No. 2, pp. 115–24.
12. Motzer R. J., Hutson T. E., Cella D. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma, *N. Engl. J. Med.*, 2013, Vol. 369, No. 8, pp. 722–31. doi: 10.1056 / NEJMoa1303989.
13. Houk B. E., Bello C. L., Poland B., Rosen L. S., Demetri G. D., Motzer R. J. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2010, Vol. 66, No. 2, pp. 357–71. doi: 10.1007/s00280-009-1170-y. Epub 2009 Dec 5.
14. Britten C. D., Kabbinnavar F., Hecht J. R. et al. A phase I and pharmacokinetic study of sunitinib administered daily for 2 weeks, followed by a 1-week off period, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2008, Vol. 61, pp. 515–524.
15. Atkinson B. J., Kalra S., Wang X. et al. Clinical outcomes for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with alternative sunitinib schedules, *J. Urol.*, 2014, Vol. 191, pp. 611–618.
16. Bjarnason G. A., Khalil B., Hudson J. M. et al. Outcomes in patients with metastatic renal cell cancer treated with individualized sunitinib therapy: correlation with dynamic microbubble ultrasound data and review of the literature, *Urol. Oncol.*, 2014, Vol. 32, pp. 480–487.
17. Bracarda S., Iacovelli R., Boni L. et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis, *Ann. Oncol.*, 2015, Vol. 26, pp. 2107–2113.
18. Kondo T., Takagi T., Kobayashi H. 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, Vol. 44, pp. 270–277.
19. Najjar Y. G., Mittal K., Elson P. et al. 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, Vol. 50, pp. 1084–1089.
20. Lee J. L., Kim M. K., Park I. 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, Vol. 26, No. 11, pp. 2300–2305.
21. Neri B., Vannini A., Bruglia 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, Vol. 20, pp. 478–483.
22. Yoo C., Kim J. E., Lee J. L. et al. The efficacy and safety of sunitinib in Korean patients with advanced renal cell carcinoma: high incidence of toxicity leads to frequent dose reduction, *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 2010, Vol. 40, pp. 980–985.
23. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of sunitinib by dosing schedule in patients with advanced renal cell carcinoma or gastrointestinal stromal tumor, *Clin. Pharmacokinet.*, 2016, Vol. 55, pp. 1251–1269.