

Комбинация пембролизумаб + акситиниб: новый «золотой стандарт» в 1-й линии при метастатическом светлоклеточном почечно-клеточном раке?

Р.А. Гафанов, А.Г. Дзидзария, И.Б. Кравцов, С.В. Фастовец

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Рустем Айратович Гафанов docgra@mail.ru

Стратегия лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) трансформировалась с появлением антиангиогенных препаратов, в частности ингибиторов тирозинкиназы (ТКИ), нацеленных на рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), и ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКИ). Оба варианта лечения улучшили прогноз заболевания и изменили естественное течение мПКР. Клинические исследования были сосредоточены на оценке комбинированных схем, содержащих ИКИ и VEGFR-направленные ТКИ. Комбинация акситиниба с пембролизумабом (исследование KEYNOTE-426) показала лучшие результаты по сравнению с сунитинибом у пациентов с мПКР, не получавших ранее системную терапию. В настоящей статье обсуждены обоснование комбинации ИКИ и ТКИ на основе доклинических данных, а также клинические результаты, полученные при использовании комбинации акситиниба с пембролизумабом в 1-й линии терапии в клинических исследованиях при мПКР.

Ключевые слова: ангиогенез, комбинированный режим терапии, ингибитор иммунной контрольной точки, иммунотерапия, почечно-клеточный рак, ингибитор тирозинкиназы

Для цитирования: Гафанов Р.А., Дзидзария А.Г., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Комбинация пембролизумаб + акситиниб: новый «золотой стандарт» в 1-й линии при метастатическом светлоклеточном почечно-клеточном раке? Онкоурология 2020;16(3):29–37.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-29-37



Combination of pembrolizumab and axitinib: a new gold standard in the first-line therapy for metastatic clear-cell renal-cell carcinoma?

R.A. Gafanov, A.G. Dzidzaria, I.B. Kravtsov, S.V. Fastovets

Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

The treatment strategy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) has evolved with the emergence of anti-angiogenic drugs, in particular tyrosine kinase inhibitors (TKIs) targeting the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) and immune checkpoint inhibitors (ICIs). Both treatment options improved patient outcomes and altered the natural history of mRCC. Clinical studies have focused on evaluating combination regimens containing ICI and VEGFR-targeted TKIs. The combination of axitinib with pembrolizumab (KEYNOTE-426) showed better results compared to sunitinib in patients with mRCC who had not previously received systemic therapy. In this article, we discuss the rationale for the combination of ICI and TKI based on preclinical data, as well as the clinical results obtained with the combination of axitinib with pembrolizumab in first-line patients in clinical trials.

Key words: angiogenesis, combination, immune checkpoint inhibitor, immunotherapy, renal cell carcinoma, tyrosine kinase inhibitor

For citation: Gafanov R.A., Dzidzaria A.G., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. Combination of pembrolizumab and axitinib: a new gold standard in the first-line therapy for metastatic clear-cell renal-cell carcinoma? Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(3):29–37. (In Russ.)

Введение

Ежегодно во всем мире диагностируют около 400 тыс. случаев почечно-клеточного рака (ПКР), причем почти у трети пациентов на момент постановки диагноза отмечают местно-распространенный или метастатический процесс [1, 2]. В большинстве случаев диагностируют светлоклеточную почечно-клеточную карциному, которая обычно характеризуется инактивацией гена Von Hippel–Lindau (VHL) и снижением регуляции факторов, индуцируемых гипоксией (HIF),

с учетом ангиогенеза и пролиферации. Ингибиторы тирозинкиназы (ТКИ), нацеленные на ангиогенез посредством ингибирования рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста, изменили прогноз метастатического ПКР (мПКР), так как вызывали существенный уровень ответа и улучшали показатели выживаемости [3]. Тем не менее у большинства пациентов в конечном итоге развивались лекарственная устойчивость и прогрессирование заболевания во время терапии [4, 5]. Знание роли иммунной системы в канцерогенезе привело к смене парадигмы

в подходе к лечению мПКР [6]. Было показано, что ингибиторы иммунной контрольной точки (ICI), нацеленные на поверхностные рецепторы опухолевых или иммунных клеток, запускающие иммунную толерантность, эффективны у пациентов, как не получавших, так и ранее получавших лечение при мПКР [7]. Комбинированные стратегии были разработаны для обхода механизмов *de novo* или адаптивного иммунного сопротивления, которые могут встречаться при монотерапии, в целях достижения синергетического противоопухолевого эффекта [8].

В настоящей статье мы обсуждаем обоснование комбинации ICI и TKI на основе доклинических данных, а также клинические результаты, полученные при использовании комбинации акситиниба с пембролизумабом у пациентов в 1-й линии терапии в клинических исследованиях при мПКР.

Акситиниб в 1-й линии лечения метастатического почечно-клеточного рака

Акситиниб представляет собой пероральный низкомолекулярный ингибитор TKI, селективный в отношении рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) 1, 2 и 3-го типов. Он зарегистрирован для лечения распространенного ПКР после неэффективности 1 и более линий системной терапии. Акситиниб представляет собой аденозинтрифосфатный конкурентный ингибитор, связывающийся с нефосфорилированной (неактивированной) конформацией «DFG-снаружи» каталитического домена рецепторной TKI.

По данным ферментативных анализов отмечено, что акситиниб весьма мощно ($K_i = 28$ пмоль/л) подавляет киназную активность человеческого рекомбинантного белка VEGFR 2-го типа, содержащего юкстамембранный домен. В дополнительных анализах киназной активности выявлено мощное и аденозинтрифосфатное конкурентное ингибирование VEGFR 1, 2 и 3-го типов, а также рецептора тромбоцитарного фактора роста β (PDGFR- β) под воздействием акситиниба, но не прочих киназ, относящихся к близкородственным семействам.

Анализы связывания рецепторов и изучение клеток подтверждают, что акситиниб является мощным и селективным ингибитором VEGFR 1, 2 и 3-го типов [9]. В исследовании III фазы, в котором сравнивались акситиниб и сорафениб в лечении распространенного светлоклеточного ПКР у пациентов, ранее не получавших лечение, осуществлялась рандомизация в соотношении 2:1 ($n = 192$ в группе акситиниба, $n = 96$ в группе сорафениба). Значимых различий по медиане выживаемости без прогрессирования (ВБП) между группами акситиниба и сорафениба не выявлено; данный показатель составил 10,1 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 7,2–12,1) и 6,5 мес (95 % ДИ 4,7–8,3) соответственно с отношением рисков (ОР) после

стратификации 0,77 (95 % ДИ 0,56–1,05). Частота объективных ответов (ЧОО), подтвержденных независимым экспертным комитетом, в группе акситиниба (32 %) была статистически значимо выше соответствующего показателя в группе сорафениба (15 %), при этом ОР составило 2,21 (95 % ДИ 1,31–3,75; $p = 0,0006$). Наиболее распространенными нежелательными явлениями (≥ 20 %), отмечавшимися на фоне терапии акситинибом, были диарея, артериальная гипертензия, снижение массы тела, утомляемость, снижение аппетита, ладонно-подошвенный синдром, дисфония, астения, гипотиреоз и тошнота [9]. Нежелательные явления, наблюдающиеся при применении акситиниба в клинических исследованиях, были признаны контролируруемыми и в целом обратимыми. В исследовании монотерапии акситинибом была подтверждена его клиническая эффективность при распространенной почечно-клеточной карциноме.

Почечно-клеточный рак – иммуногенная опухоль

На основании ряда сообщений о спонтанных ремиссиях у пациентов с распространенной почечно-клеточной карциномой, данных об инфильтрации опухолевой ткани антигенспецифичными лимфоцитами [10], а также на основании того факта, что интерлейкин 2 в высоких дозах может вызывать стойкий долгосрочный ответ в небольшой субпопуляции пациентов с распространенной почечно-клеточной карциномой, эта опухоль расценивается как иммунореактивная. При почечно-клеточной карциноме повышение экспрессии рецепторов белка типа 1, связанного с программируемой клеточной гибелью (programmed cell death protein 1, PD-1), в инфильтрирующих опухоль лимфоцитах и его лиганда PD-L1 в опухолевой ткани коррелирует с более агрессивным течением заболевания и неблагоприятным прогнозом [11, 12]. Эти сведения являются основанием для применения иммунотерапевтического подхода в лечении почечно-клеточной карциномы.

Адаптивные иммунные механизмы играют важнейшую роль в контроле над ростом злокачественных новообразований и их эрадикации благодаря процессу, обозначаемому как иммунный надзор. Цитотоксические Т-лимфоциты (CTL, обозначаемые также как CD8⁺ или эффекторные Т-лимфоциты), играющие центральную роль в адаптивных иммунных ответах, могут активироваться и вызывать гибель клеток путем распознавания антигенов, специфичных для опухоли или ассоциированных с ней, представленных на поверхности антигенпрезентирующих клеток [13–15]. Активация Т-лимфоцитов плотно контролируется дополнительными как стимулирующими, так и ингибирующими сигналами, триггерами которых являются взаимодействия между Т-клеточными рецепторами (TCR) и их лигандами. Ингибирующие

сигнальные механизмы, также обозначаемые как ICI, играют важнейшую роль для поддержания толерантности иммунной системы по отношению к собственному организму, сводя к минимуму побочное повреждение тканей в процессе иммунных ответов на патогенные возбудители.

PD-1 – представитель большого семейства CD28/CTLA4, регулирующих активность Т-лимфоцитов, а опосредованная PD-1 ICI играет важнейшую роль в регуляции активности эффекторных Т-лимфоцитов в периферических тканях, включая опухоли. Связывание PD-1 с лигандами – лигандом программируемой гибели типа 1 (PD-L1) и/или лигандом программируемой гибели типа 2 (PD-L2) – запускает нисходящую сигнальную последовательность в Т-лимфоцитах, вызывающую ослабление выработки таких цитокинов, как интерлейкин 2 и интерферон γ , замедляет пролиферацию клеток, ослабляет эффект Т-лимфоцитов или их функциональную активность, а также ухудшает их выживание [10, 13, 16, 17]. Отмечена экспрессия PD-L1 на поверхности многих злокачественных клеток у человека, в том числе при почечно-клеточной карциноме. Описана связь экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками с неблагоприятным прогнозом при ряде злокачественных новообразований, включая почечно-клеточную карциному [18]. Злокачественные новообразования у человека могут использовать ряд сигнальных путей, опосредованных ICI, что позволяет им ускользать от механизмов иммунного надзора. Таким образом, восстановление эндогенного противоопухолевого иммунитета путем блокады ICI оказалось привлекательной стратегией иммунотерапии злокачественных новообразований. Успех клинической разработки ингибиторов ICI существенно изменил представление о возможностях противоопухолевой терапии [10, 18–21].

Пембролизумаб в 1-й линии лечения метастатического почечно-клеточного рака

Пембролизумаб представляет собой высокоселективное и мощное гуманизированное моноклональное антитело, относящееся к изотипу IgG4/каппа, разработанное в целях прямой блокады взаимодействия между PD-1 и лигандами данного белка PD-L1 и PD-L2. Подобная блокада усиливает функциональную активность целевых лимфоцитов, способствующую регрессу опухоли и в конечном итоге ее иммунному отторжению.

В исследовании KEYNOTE-427 оценивали пембролизумаб в 1-й линии терапии мПКР [22]. Это нерандомизированное исследование II фазы, которое включало 2 когорты (светлоклеточный и несветлоклеточный мПКР). В когорту А были включены 110 пациентов с мПКР со светлоклеточным подтипом: с благоприятным 37,3 %, промежуточным 47,3 % и плохим

прогнозом 15,5 % в соответствии с прогностической классификацией Международного консорциума базы данных мПКР (IMDC). При медиане наблюдения 22,6 мес использование пембролизумаба продемонстрировало ЧОО 36,4 %, при этом у пациентов с промежуточным/плохим прогнозом была достигнута более высокая ЧОО по сравнению с пациентами с благоприятным прогнозом (39,7 % по сравнению с 31,0 %). Данные выживаемости показали, что медиана ВВП составила 7,1 мес, 12-месячная общая выживаемость (ОВ) – 88,2 %, а медиана ОВ не была достигнута. Нежелательные явления, связанные с лечением, имели место у 81,8 % пациентов и включали чаще всего усталость (29,1 %) и зуд (28,2 %).

Доклиническое обоснование комбинации иммунотерапии и таргетных препаратов при метастатическом почечно-клеточном раке

Наиболее распространенное генетическое изменение, связанное с развитием ПКР, происходит в гене *VHL*, который может быть изменен до 90 % случаев [22]. Основная функция гена *VHL* заключается в регуляции уровней нескольких внутриклеточных белков, включая индуцируемый гипоксией фактор (HIF) 1 α и 2 α [23]. Эти внутриклеточные белки служат в качестве факторов транскрипции, связываясь с ДНК, что приводит к активизации проонкогенных генов, включая гены, участвующие в ангиогенезе [23]. Поскольку новые данные признают активную роль иммунной системы в канцерогенезе, появился дальнейший интерес к пониманию взаимодействия ангиогенеза и иммуносупрессии, что, по-видимому, способствует развитию и прогрессии опухоли [24, 25]. Действительно, проангиогенные факторы могут влиять на иммунную среду путем прямого воздействия на иммунные клетки или косвенного воздействия на эндотелий [26]. Проангиогенные молекулы связывают родственные рецепторы, экспрессируемые иммунными клетками, воздействуя непосредственно на иммунные клетки [26]. VEGF ингибирует врожденную иммунную систему, препятствуя дифференцировке моноцитов в зрелые дендритные клетки и повышая экспрессию PD-L1 на дендритных клетках [27–29]. Увеличивается присутствие миелоидных клеток-супрессоров, которые характеризуются иммуносупрессивными функциями [30]. VEGF также ингибирует адаптивную иммунную систему, блокируя дифференцировку клеток-предшественников в CD8⁺- и CD4⁺-Т-клетки [31]. Кроме этого, VEGF активирует экспрессию ICI PD-1 и CTLA4 на клетках иммунной системы, что приводит к истощению Т-клеток и неблагоприятным исходам [32–34]. В отличие от ингибирующего действия на эффекторные Т-клетки VEGF также повышает уровни регуляторных Т-клеток, поддерживая иммуносупрессивный контекст [35]. Проангиогенные факторы также

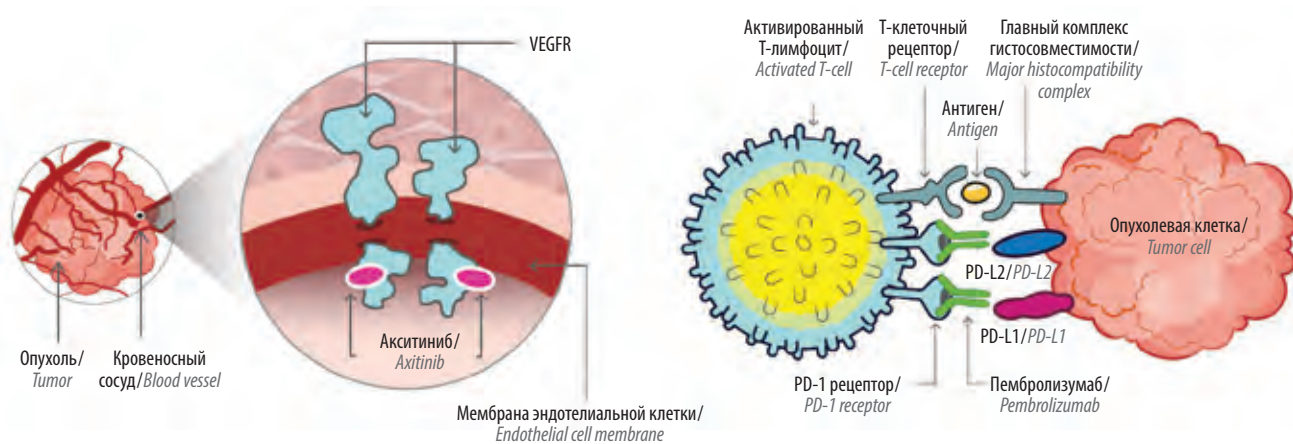
вызывают изменения экспрессии белка на эндотелиальных клетках, которые ограничивают инфильтрацию иммунных клеток [36], а именно молекула 1-го типа межклеточной адгезии (ICAM1) подавляется в эндотелиальных клетках, очищенных из образцов, полученных из опухолевых клеток человека [37]. Следовательно, эндотелиальные клетки становятся непроницаемым барьером для иммунных клеток, что вызывает апоптоз CD8⁺-Т-клеток и активацию PD-L1/-L2 [38, 39]. Проангиогенные молекулы также приводят к образованию aberrантных опухолевых сосудов, которые могут способствовать нарушению инфильтрации иммунных клеток, плохой перфузии и гипоксии [40]. Гипоксия опухоли может привести к широкому спектру дефектов, которые затрагивают несколько компонентов иммунной системы, включая эффектор-ные Т-клетки [41]. В условиях гипоксии раковые клетки могут рекрутировать регуляторные Т-клетки, а связанные с опухолью макрофаги дифференцируются в фенотип M2, который может оказывать иммуносупрессивное действие [42].

Таким образом, изменения в гене *VHL* облегчают онкогенный процесс благодаря иммуносупрессивному эффекту, потенциально влияя одновременно на праймирование, перенос и проникновение Т-клеток [34, 43].

Антиангиогенные препараты могут восстанавливать дифференцировку дендритных клеток, снижать уровень миелоидных клеток-супрессоров и уровни регуляторных Т-клеток [27, 35, 44, 45]. Антиангиогенные препараты также могут приводить к нормализации сосудистой сети опухоли и уменьшению гипоксии, что оказывает глубокое положительное влияние на инфильтрацию иммунных клеток в опухоли [42, 46]. Таким образом, существует серьезное обоснование для комбинирования ИС1 и ТК1 (рис. 1), так как доклинические модели продемонстрировали интерес таких ассоциаций с сообщениями о синергетических противоопухолевых эффектах, создающих фон для оценки этих схем при мПКР [47–49].

Пембролизумаб в комбинации с акситинибом в 1-й линии терапии метастатического почечно-клеточного рака

Комбинация пембролизумаб + акситиниб была первоначально оценена в исследовании KEYNOTE-035 фазы Ib. В это исследование были включены пациенты с мПКР, не получавшие системную терапию и ранее перенесшие нефрэктомия. Монотерапию акситинибом 5 мг 2 раза в день + пембролизумаб в дозе 200 мг внутривенно каждые 3 нед получали 11 пациентов, которые



Акситиниб – мощный и селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов фактора эндотелия сосудов (VEGFR) 1, 2 и 3-го типов / Axitinib is a potent and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) tyrosine kinases 1, 2, and 3.

Сигнальные пути этих рецепторов принимают участие в патологическом ангиогенезе, росте опухоли и опухолевой прогрессии / Signaling pathways of these receptors are involved in pathological angiogenesis, tumor growth, and tumor progression

Пембролизумаб связывается с рецептором белка типа 1, связанного с программируемой клеточной гибелью (PD-1) и блокирует его взаимодействие с лигандами PD-L1 и PD-L2, восстанавливая противоопухолевый иммунитет / Pembrolizumab binds to the programmed death receptor-1 (PD-1) and blocks its interaction with the ligands PD-L1 and PD-L2, restoring antitumor immunity

Рис. 1. Обоснование комбинированной терапии акситинибом и пембролизумабом
Fig. 1. Rationale for combination therapy with axitinib and pembrolizumab

были включены в стадию определения дозы. Сообщалось о 3 дозозависимых токсических эффектах, включая 1 случай транзиторной ишемической атаки и 2 случая токсичности, связанной с акситинибом. Еще 41 пациент был зачислен в фазу расширения дозы. Нежелательные явления 3–4-й степени, связанные с лечением, включая гипертонию, диарею, усталость и повышение концентрации аланинаминотрансферазы, наблюдались у 34 пациентов. При использовании данного режима была достигнута ЧОО 78 % [50].

В продолжающемся исследовании III фазы KEYNOTE-426 проводится сравнение эффективности и безопасности комбинации пембролизумаб + акситиниб ($n = 432$) с сунитинибом ($n = 429$) при мПКР у ранее не леченых пациентов. Комплементарными конечными точками явились ВБП и ОВ в общей популяции (рис. 2). Среди 822 пациентов, у которых был оценен статус экспрессии PD-L1, 60,5 % больных имели комбинированный показатель позитивности (CPS) ≥ 1 (рассчитанный как отношение опухолевых клеток, лимфоцитов и макрофагов с экспрессией PD-L1 к общему количеству опухолевых клеток) с использованием иммуногистохимического анализа 22C3. При медиане наблюдения 12,8 мес в группе комбинированной терапии показано статистически достоверное превосходство по ЧОО (59,3 % против 35,7 %), показателям ВБП (медиана ВБП 15,1 мес против 11,1 мес; ОР 0,69; 95 % ДИ 0,57–0,84) и ОВ (медиана ОВ не достигнута в обеих группах; ОР 0,53; 95 % ДИ 0,38–0,74). Полный ответ чаще встречался при использовании комбинации

пембролизумаб + акситиниб (5,8 % против 1,9 %). Частота нежелательных явлений, связанных с лечением, была в целом сопоставима между группами исследования как любой степени тяжести (96,3 % против 97,6 %), так и 3–4-й степеней (62,9 % против 58,1 %) [51].

На недавно завершившемся конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO 2020) был представлен анализ обновленных результатов исследования KEYNOTE-426, полученных в группах комбинации пембролизумаб + акситиниб и сунитиниба при минимальном сроке наблюдения 23 мес [52]. Медиана ОВ так и не была достигнута в группе комбинации (рис. 3), при этом достоверные преимущества в ее пользу сохранялись (ОР 0,68; $p < 0,001$). В общей когорте пациентов 2-летняя ОВ составила 74 % при использовании комбинации пембролизумаб + акситиниб и 68 % при терапии сунитинибом; 2-летняя ВБП – 38 и 27 % соответственно (ОР 0,71).

Оцененная при минимальном времени наблюдения 23 мес ЧОО увеличилась (рис. 4). Ответы на комбинированное лечение имели 60,2 % больных, на терапию сунитинибом – 39,9 %. Важно отметить, что у 8,8 % больных терапия пембролизумабом и акситинибом приводила к полным ответам. У пациентов с благоприятным прогнозом согласно критериям IMDC 2-летняя ОВ, 2-летняя ВБП и частота ответов в группе комбинации и группе сунитиниба составили 85 и 88 %, 45 и 35 %, 69,6 и 50,4 % соответственно. Частота полных ответов в группе благоприятного прогноза была 11 и 6 %. У пациентов с промежуточным

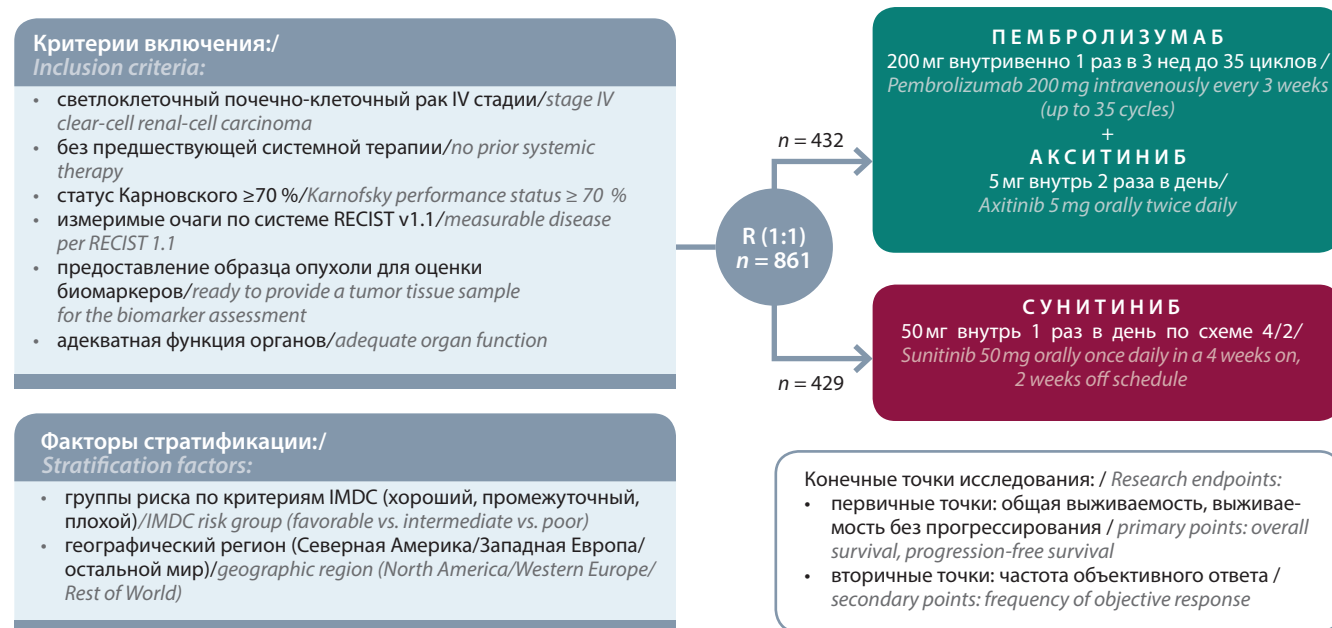


Рис. 2. Дизайн исследования III фазы KEYNOTE-426 (воспроизведено из [52] с разрешения авторов)

Fig. 2. Design of the phase III KEYNOTE-426 trial (reproduced from [52] with permission of the authors)

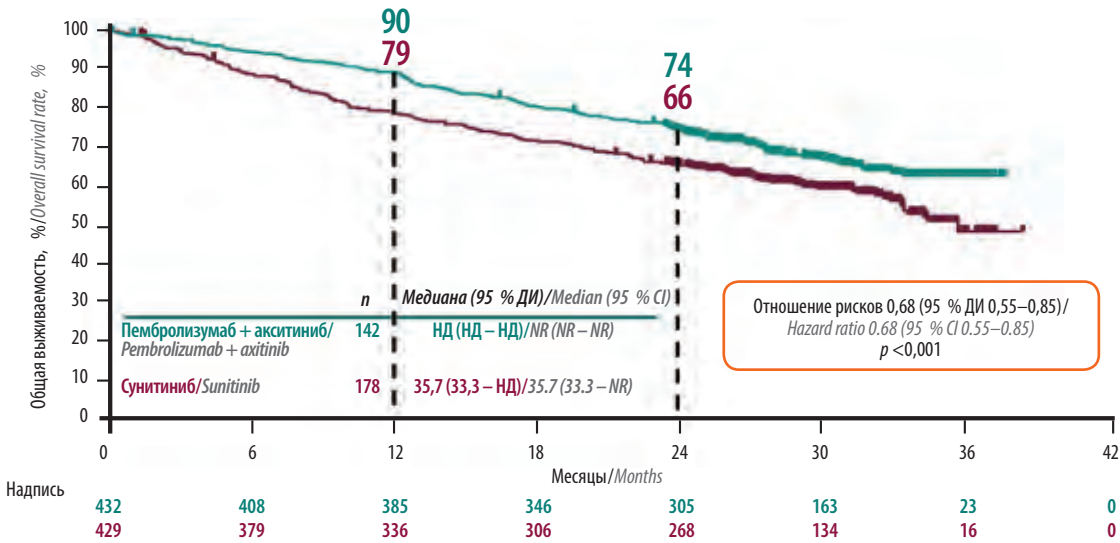


Рис. 3. Общая выживаемость в исследовании KEYNOTE-426 (воспроизведено из [52] с разрешения авторов). ДИ – доверительный интервал; НД – не достигнута

Fig. 3. Overall survival in the KEYNOTE-426 trial (reproduced from [52] with permission of the authors). CI – confidence interval; NR – not reached

и неблагоприятным прогнозом 2-летняя ОВ, 2-летняя ВБП и частота ответов в группе комбинации и группе сунитиниба составили 69 и 56 %, 34 и 23 %, 55,8 и 35,2 %, а частота полных ответов – 8 и 2 % соответственно.

Токсичность ≥ 3 -й степени в группах практически не изменилась по сравнению с показанной при первичном анализе (66,9 % против 62,4 %). Наиболее часто встречаемые нежелательные явления в исследовании KEYNOTE-426 представлены на рис. 5.

Кроме обновленных данных по эффективности и безопасности на ASCO 2020 был представлен весьма интересный подгрупповой анализ зависимости ОВ от глубины ответа на терапию (процента уменьшения размера опухоли по сравнению с наблюдаемым

до лечения). Показано, что увеличение глубины ответа опухоли связано с увеличением ОВ в группе пембролизумаб + акситиниб. Так, показатели ОВ у пациентов, которые были живы через 6 мес после рандомизации и у которых наблюдалось уменьшение размера опухоли на 80 % и более, по-видимому, были сопоставимы с показателями у пациентов, у которых был достигнут подтвержденный полный ответ согласно критериям RECIST v1.1. В группе пациентов, получавших сунитиниб, такой закономерности не выявлено (рис. 6).

Таким образом, проведенный анализ с минимальным наблюдением 23 мес подтвердил полученные ранее данные, а также показал, что комбинация пембролизумаб + акситиниб при увеличении времени наблюдения

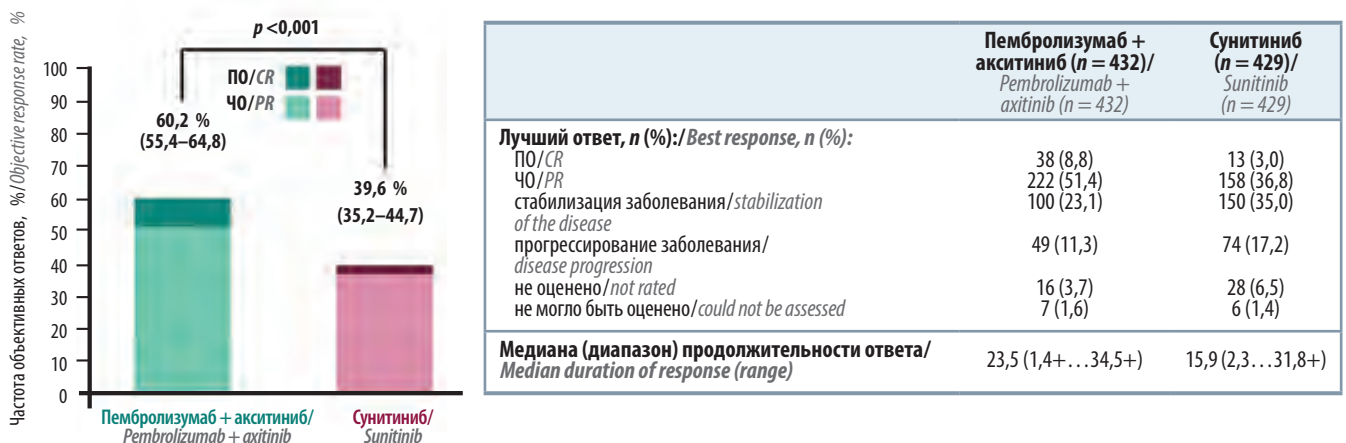


Рис. 4. Частота объективных ответов в общей популяции пациентов (воспроизведено из [52] с разрешения авторов). ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ

Fig. 4. Objective response rate in the study population (reproduced from [52] with permission of the authors). CR – complete response; PR – partial response

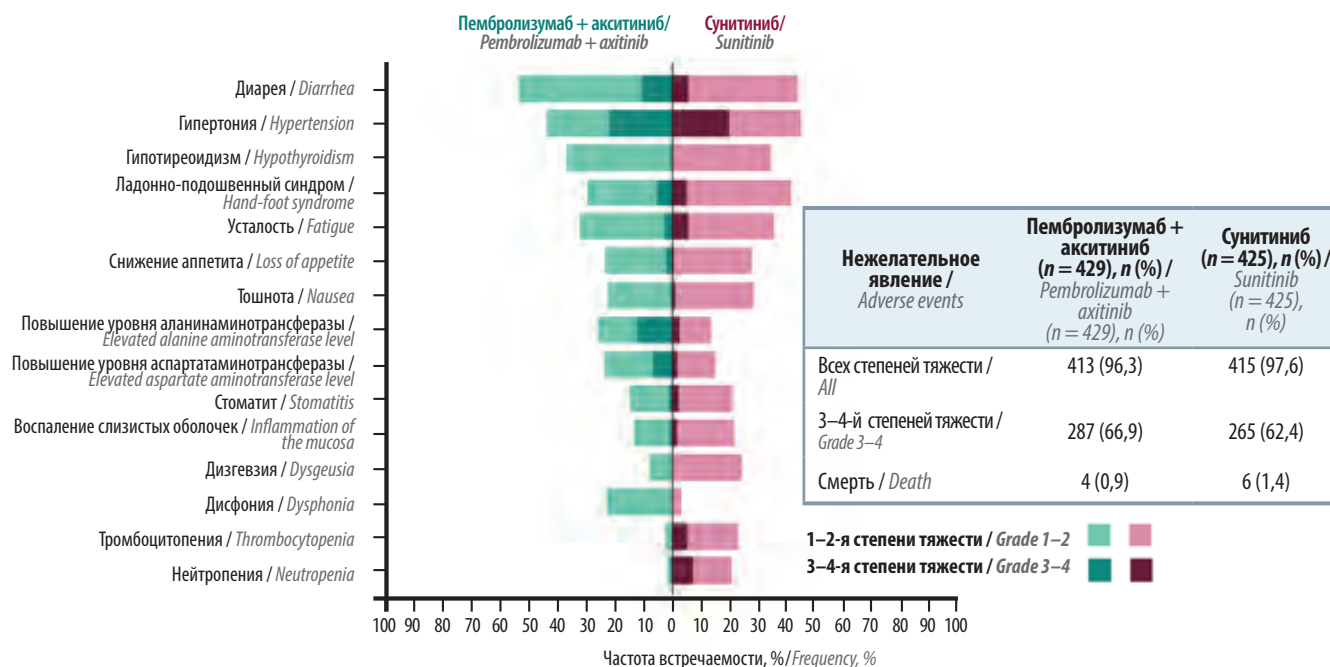


Рис. 5. Нежелательные явления с частотой встречаемости >20 % (воспроизведено из [52] с разрешения авторов)

Fig. 5. Adverse events reported in >20 % of patients (reproduced from [52] with permission of the authors)

продолжает демонстрировать эффективность и управляемый профиль токсичности.

Заключение

В настоящее время проводятся многочисленные клинические исследования влияния одновременного ингибирования ангиогенеза и сигнальных путей ICI при мПКР. Предварительные результаты являются многообещающими и свидетельствуют о превосходстве комбинированного лечения перед монотерапией. Наилучшие результаты в клинических исследованиях при мПКР продемонстрированы при применении комбинации пем-

бролизумаб + акситиниб. При более длительном наблюдении подтверждается преимущество использования этой комбинации в 1-й линии при мПКР по показателям ОВ, ВБП, ЧОО перед сунитинибом. Последующий анализ глубины ответа демонстрирует, что большее снижение опухолевой нагрузки может быть связано с улучшением долгосрочных результатов выживаемости. Эти результаты продолжают поддерживать комбинацию пембролизумаб + акситиниб в качестве стандарта медицинской помощи пациентам с ранее не леченным местно-распространенным и метастатическим почечно-клеточным раком вне зависимости от категории риска по IMDC.

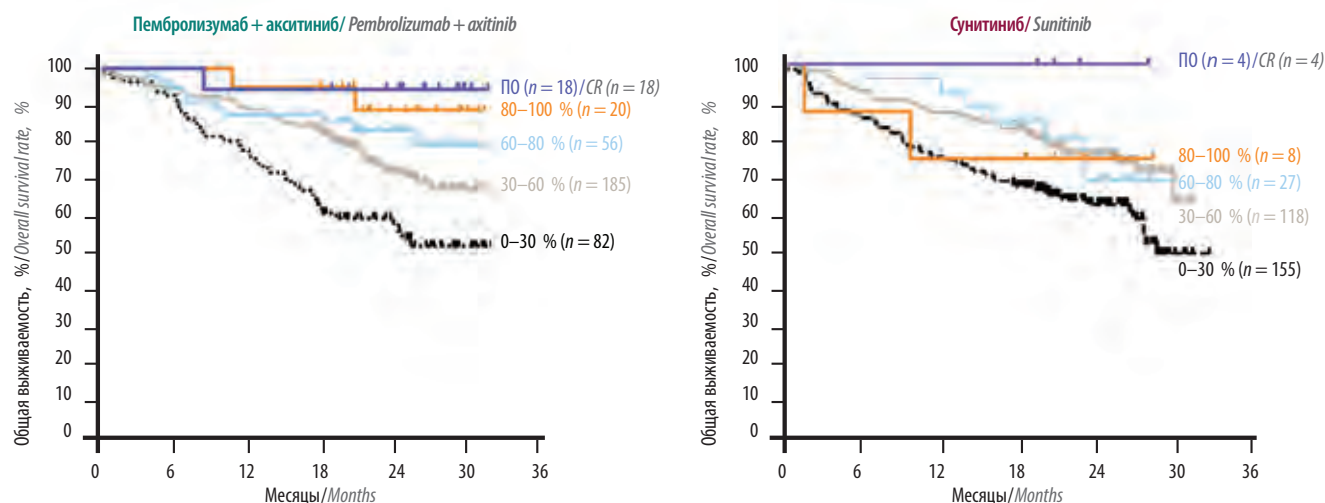


Рис. 6. Общая выживаемость в зависимости от глубины ответа (воспроизведено из [52] с разрешения авторов). ПО – полный ответ

Fig. 6. Overall survival depending on response to therapy (reproduced from [52] with permission of the authors). CR – complete response

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- Fisher R., Gore M., Larkin J. Current and future systemic treatments for renal cell carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2013;23(1):38–45. DOI: 10.1016/j.semcancer.2012.06.004.
- Choueiri T.K., Motzer R.J. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(4):354–66. DOI: 10.1056/NEJMr1601333.
- 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. DOI: 10.1093/annonc/mdw328.
- Bergers G., Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer* 2008;8(8):592–603. DOI: 10.1038/nrc2442.
- Curti B.D. Immunotherapy in advanced renal cancer – is cure possible? *N Engl J Med* 2018;378(14):1344–5. DOI: 10.1056/NEJMe1801682.
- Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(5):706–20. DOI: 10.1093/annonc/mdz056.
- Hutson T.E. Targeted therapies for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: clinical evidence. *Oncologist* 2011;16(Suppl. 2):14–22. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-S2-14.
- Hutson T.E., Lesovoy V., Al-Shukri S. et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomized open-label phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9877):1287–94. DOI: 10.1016/S1473-0758(13)20465-0.
- Pedoeem A., Azoulay-Alfaguter I., Strazza M. et al. Programmed death-1 pathway in cancer and autoimmunity. *Clin Immunol* 2014;153(1):145–52. DOI: 10.1016/j.clim.2014.04.010.
- Wierecky J., Muller M.R., Wirths S. et al. Immunologic and clinical responses after vaccinations with peptide-pulsed dendritic cells in metastatic renal cancer patients. *Cancer Res* 2006;66(11):5910–8. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3905.
- Ahmadzadeh M., Johnson L.A., Heemskerk B. et al. Tumor antigen-specific CD8 T-cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. *Blood* 2009;114(8):1537–44. DOI: 10.1182/blood-2008-12-195792.
- Finn O.J. Molecular origins of cancer: cancer immunology. *N Engl J Med* 2008;358:2704–15.
- Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331(6024):1565–70. DOI: 10.1126/science.1203486.
- Vesely M.D., Kershaw M.H., Schreiber R.D., Smyth M.J. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol* 2011;29:235–71. DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101324.
- Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252–64. DOI: 10.1038/nrc3239.
- Chen L., Flies D.B. Molecular mechanisms of T-cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol* 2013;13(4):227–42. DOI: 10.1038/nri3405. Erratum in: *Nat Rev Immunol* 2013;13:542.
- Zou W., Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2008;8(6):467–77. DOI: 10.1038/nri2326.
- Mellman I., Coukos G., Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011;480(7378):480–9. DOI: 10.1038/nature10673.
- Postow M.A., Callahan M.K., Wolchok J.D. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2015;33:1–9.
- Dion D.S., Krilov L., Cohen E. et al. *Clinical Cancer advances 2016: annual report on progress against cancer from the American society of clinical oncology.* *J Clin Oncol* 2016;34(9):987–1011 DOI: 10.1200/JCO.2015.65.8427.
- Larkin J.M.G., Tykodi S.S., Donskov F. et al. 949P-First-line pembrolizumab (pembro) monotherapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): updated follow-up for KEYNOTE-427 cohort A. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl. 5):v381–2.
- Nickerson M.L., Jaeger E., Shi Y. et al. Improved identification of von Hippel–Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res* 2008;14(15):4726–34. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4921.
- Barry R.E., Krek W. The von Hippel–Lindau tumour suppressor: a multi-faceted inhibitor of tumorigenesis. *Trends Mol Med* 2004;10(9):466–72. DOI: 10.1016/j.molmed.2004.07.008.
- Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- Motz G.T., Coukos G. The parallel lives of angiogenesis and immunosuppression: cancer and other tales. *Nat Rev Immunol* 2011;11(10):702–11. DOI: 10.1038/nri3064.
- Khan K.A., Kerbel R.S. Improving immunotherapy outcomes with anti-angiogenic treatments and vice versa. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(5):310–24. DOI: 10.1038/nrclinonc.2018.9.
- Alfaro C., Suarez N., Gonzalez A. et al. Influence of bevacizumab, sunitinib and sorafenib as single agents or in combination on the inhibitory effects of VEGF on human dendritic cell differentiation from monocytes. *Br J Cancer* 2009;100(7):1111–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604965.
- Gabrilovich D.I., Chen H.L., Girgis K.R. et al. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nat Med* 1996;2(10):1096–103. DOI: 10.1038/nm1096-1096.
- Curiel T.J., Wei S., Dong H. et al. Blockade of B7-H1 improves myeloid dendritic cell-mediated antitumor immunity. *Nat Med* 2003;9(5):562–7. DOI: 10.1038/nm863.
- Huang Y., Chen X., Dikov M.M. et al. Distinct roles of VEGFR-1 and VEGFR-2 in the aberrant hematopoiesis associated with elevated levels of VEGF. *Blood* 2007;110(2):624–31. DOI: 10.1182/blood-2007-01-065714.
- Ohm J.E., Gabrilovich D.I., Sempowski G.D. et al. VEGF inhibits T-cell development and may contribute to tumor-induced immune suppression. *Blood* 2003;101(12):4878–86. DOI: 10.1182/blood-2002-07-1956.
- Gavalas N.G., Tsiatas M., Tsiailonis O. et al. VEGF directly suppresses activation of T cells from ascites secondary to ovarian cancer via VEGF receptor type 2. *Br J Cancer* 2012;107(11):1869–75. DOI: 10.1038/bjc.2012.468.
- Voron T., Colussi O., Marcheteau E. et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors. *J Exp Med* 2015;212(2):139–48. DOI: 10.1084/jem.20140559.
- Ruf M., Moch H., Schraml P. PD-L1 expression is regulated by hypoxia inducible factor in clear cell renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 2016;139(2):396–403. DOI: 10.1002/ijc.30077.
- Adotevi O., Pere H., Ravel P. et al. A decrease of regulatory T cells correlates with overall survival after sunitinib-based antiangiogenic therapy in metastatic renal cancer patients. *J Immunother* 2010;33(9):991–8. DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181f4c208.
- Huang H., Langenkamp E., Georganaki M. et al. VEGF suppresses T-lymphocyte infiltration in the tumor microenvironment through inhibition of NF-κB-induced

- endothelial activation. *FASEB J* 2015;29(1): 227–38. DOI: 10.1096/fj.14-250985.
38. Griffioen A.W., Damen C.A., Martinotti S. et al. Endothelial intercellular adhesion molecule-1 expression is suppressed in human malignancies: the role of angiogenic factors. *Cancer Res* 1996;56(5):1111–7.
39. Motz G.T., Santoro S.P., Wang L.P. et al. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors. *Nat Med* 2014;20(6):607–15. DOI: 10.1038/nm.3541.
40. Pittet C.L., Newcombe J., Prat A. et al. Human brain endothelial cells endeavor to immunoregulate CD8 T cells via PD-1 ligand expression in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation* 2011;8:155. DOI: 10.1186/1742-2094-8-155.
41. Seaman S., Stevens J., Yang M.Y. et al. Genes that distinguish physiological and pathological angiogenesis. *Cancer Cell* 2007;11(6):539–54. DOI: 10.1016/j.ccr.2007.04.017.
42. Palazón A., Aragónés J., Morales-Kastresana A. et al. Molecular pathways: hypoxia response in immune cells fighting or promoting cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18(5):1207–13. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1591.
43. Movahedi K., Laoui D., Gysemans C. et al. Different tumor microenvironments contain functionally distinct subsets of macrophages derived from Ly6C(high) monocytes. *Cancer Res* 2010;70(14):5728–39. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4672.
44. Chen D.S., Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013;39(1):1–10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
45. Osada T., Chong G., Tansik R. et al. The effect of anti-VEGF therapy on immature myeloid cell and dendritic cells in cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2008;57(8):1115–24. DOI: 10.1007/s00262-007-0441-x.
46. Kusmartsev S., Eruslanov E., Kübler H. et al. Oxidative stress regulates expression of VEGFR1 in myeloid cells: link to tumor-induced immune suppression in renal cell carcinoma. *J Immunol* 2008;181(1):346–53. DOI: 10.4049/jimmunol.181.1.346.
47. Huang Y., Goel S., Duda D.G. et al. Vascular normalization as an emerging strategy to enhance cancer immunotherapy. *Cancer Res* 2013;73(10):2943–8. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4354.
48. Yasuda S., Sho M., Yamato I. et al. Simultaneous blockade of programmed death 1 and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) induces synergistic anti-tumour effect *in vivo*. *Clin Exp Immunol* 2013;172(3):500–6. DOI: 10.1111/cei.12069.
49. Tian L., Goldstein A., Wang H. et al. Mutual regulation of tumour vessel normalization and immunostimulatory reprogramming. *Nature* 2017;544(7649):250–4. DOI: 10.1038/nature21724.
50. Atkins M.B., Plimack E.R., Puzanov I. et al. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2018;19(3):405–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30081-0.
51. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714.
52. Plimack E., Rini B., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma (RCC): Updated analysis of KEYNOTE-426. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl; abstr 5001).

Вклад авторов

Р.А. Гафанов: написание текста рукописи;
 А.Г. Дзидзария: обзор публикаций по теме статьи;
 И.Б. Кравцов, С.В. Фастовец: анализ полученных данных.

Authors' contributions

R.A. Gafanov: article writing;
 A.G. Dzidzaria: reviewing of publications of the article's theme;
 I.B. Kravtsov, S.V. Fastovets: analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.А. Гафанов / R.A. Gafanov: <https://orcid.org/0000-0002-7592-0392>
 А.Г. Дзидзария / A.G. Dzidzaria: <https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>
 И.Б. Кравцов / I.B. Kravtsov: <https://orcid.org/0000-0003-1671-369X>
 С.В. Фастовец / S.V. Fastovets: <https://orcid.org/0000-0002-8665-3103>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 14.07.2020. **Принята к публикации:** 17.08.2020.

Article submitted: 14.07.2020. **Accepted for publication:** 17.08.2020.