

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-89-92

## Современные возможности лечения распространенного почечно-клеточного рака: резолюция по итогам Совета Экспертов

Б. Я. Алексеев<sup>1,2</sup>, А. В. Алясова<sup>3</sup>, М. И. Волкова<sup>4</sup>, С. Л. Гуторов<sup>4</sup>, В. Б. Матвеев<sup>4</sup>, А. М. Попов<sup>5</sup>, И. Г. Русаков<sup>6</sup>, Г. Ю. Харкевич<sup>4</sup><sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России<sup>2</sup> ФГБУ «НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина» – филиал ФГБУ «НМИРЦ», Москва, Россия<sup>3</sup> ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, Россия<sup>4</sup> ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина Минздрава России, Москва, Россия<sup>5</sup> ФГБУ «Центральная Клиническая Больница с Поликлиникой» Управления Делами Президента РФ, Москва, Россия<sup>6</sup> ФБУЗ «Городская клиническая больница № 57 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

**Резюме:** Представлены результаты заседания Экспертного Совета «Современные возможности лечения распространенного почечно-клеточного рака», состоявшегося 24 апреля 2017 года с целью обсуждения существующих подходов к терапии неоперабельного, местно-распространенного и диссеминированного почечно-клеточного рака, российского опыта применения лenvатиниба в реальной клинической практике и получения экспертного мнения относительно перспективных направлений изучения лenvатиниба при раке почки.

**Ключевые слова:** диссеминированный почечно-клеточный рак, лenvатиниб

Экспертный Совет в области лечения почечно-клеточного рака, состоявшийся 24.04.2017 в Москве, был посвящен обсуждению современных подходов к выбору второй линии лекарственной терапии у пациентов с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным раком почки. Основные вопросы, поставленные перед экспертами в рамках совещания: текущие подходы к терапии пациентов с неоперабельным распространенным почечно-клеточным раком (ПКР) в России; на какие факторы (клинические лабораторные или другие) опираются специалисты в выборе терапии второй линии ПКР; мнение экспертов о первом опыте применения препарата лenvатиниб в комбинации с эверолимусом у пациентов с распространенным ПКР в повседневной клинической практике в Российской Федерации (РФ); мнение экспертов о дополнительных данных по клинической эффективности, безопасности или данных доклинических исследований комбинации лenvатиниба с эверолимусом при применении у пациентов с почечно-клеточным раком.

Результаты трех недавно завершенных рандомизированных исследований, доказавших преимущество ингибитора PD-1 ниволумаба [1], мультикиназного ингибитора кабозаниниба\* [2] и комбинации мультикиназного ингибитора лenvатиниба с анти-mTOR агентом эверолимусом по сравнению с монотерапией эверолимусом [3], привели к существенным изменениям наиболее широко используемых зарубежных и отечественных клинических рекомендаций, включая рекомендации National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [4], Российского общества урологов (РОУ), Ассоциации онкологов России (АОР) и некоторых других [5].

\* Не имеет регистрации в Российской Федерации

Рекомендации NCCN v. 2 2017 г. в качестве препаратов выбора для лечения рака почки, резистентного к антиангиогенной терапии, с наиболее высоким уровнем доказательности предлагают использовать ниволумаб и кабозантиниб\* (категория доказательности 1, препараты предпочтения) или акситиниб, или лenvатиниб в сочетании с эверолимусом (категория доказательности 1). Эверолимус в качестве монорежима исключен из списка препаратов выбора [4].

В РФ для терапии второй линии ПКР, помимо эверолимуса и акситиниба, недавно зарегистрированы ниволумаб и комбинация лenvатиниба с эверолимусом [6–9]. Однако пересмотр рекомендаций по второй линии терапии рака почки пока не завершен, и новые препараты на сегодняшний день внесены только в рекомендации РОУ, Российского общества онкоурологов и АОР [5].

Согласно неопубликованным ранее данным, представленным на Совете, в широкой клинической практике в РФ вторую линию лечения получают 22,5% больных раком почки, резистентных к первой линии таргетной терапии, при этом в 45,5% случаев в качестве препарата второй линии используется эверолимус, в 24,2% – сорафениб, в 6% – акситиниб, 24,2% пациентов получают альтернативные антиангиогенные препараты, не фигурирующие в клинических рекомендациях для применения по данным показаниям. Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) больных раком почки на фоне второй линии таргетной терапии ПКР составляет 5 месяцев, общая выживаемость (ОВ) – 34,1 месяца (медиана ОВ указана с учетом первой линии терапии).

В настоящее время не выделено никаких клинических и лабораторных критериев прогноза эффективности таргетных препаратов для второй и последующих

линий лечения ПКР. Экспертами отмечена возможность использования результатов завершенных клинических исследований с целью селекции кандидатов для разных видов терапии при развитии резистентности к антиангиогенным препаратам. Отмечено, что, по данным исследования 205, комбинация ленватиниба с эверолимусом чаще индуцирует объективные ответы на лечение (43% (отношение частоты (ОЧ) 7,2; 95% ДИ: 2,3–22,5;  $p < 0,0001$ )), обеспечивает наибольшую БПВ (14,6 месяца (ОР составило 0,40; 95% ДИ 0,24–0,68;  $p = 0,0005$ ) и ОВ (25,5 месяца (ОР 0,51; 95% ДИ: 0,30–0,88;  $p = 0,024$ )) по сравнению с монотерапией эверолимусом [3]. Наряду с высокой эффективностью эксперты отметили важность мониторинга нежелательных явлений (НЯ) у пациентов, получающих терапию комбинацией ленватиниба с эверолимусом. Всего 71% пациентов столкнулись с НЯ 3-ей и более степени тяжести, 24% пациентов прекратили прием препарата в группе терапии комбинацией по причине НЯ. Наиболее распространенными НЯ 3-ей степени, развившимися во время лечения в группе комбинированной терапии ленватинибом с эверолимусом, были диарея ( $n = 10$  (20%)), слабость или астения ( $n = 7$  (14%)), а также артериальная гипертензия ( $n = 7$  (14%)) [3]. Ленватиниб – мультикиназный ингибитор рецепторов четырех факторов роста фибробластов (FGFR 1–4), трех факторов роста эндотелия сосудов (VEGFR 1–3), рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR- $\alpha$ ), а также рецепторов RET и KIT, обеспечивающий выраженное противоопухолевое действие за счет комплексной блокады ангиогенеза, позволяя преодолеть резистентность опухоли к анти-VEGF препаратам [9]. Основываясь на данных этого исследования, можно предположить, что выигрыш от комбинированной таргетной терапии могут получить пациенты с ECOG PS 0–1, страдающие светлоклеточным раком почки, резистентным к 1 предшествующей линии антиангиогенной терапии, относящиеся к любой группе прогноза. Также, учитывая особенности механизма действия ленватиниба в сочетании с ингибитором m-TOR эверолимусом, высокую частоту объективных ответов (ЧОО) (43%) и медиану времени до фиксации объективного ответа (1,9 мес.) [3], по мнению экспертов, с наибольшей вероятностью пользу от применения комбинации ленватиниба с эверолимусом будут иметь пациенты, первично-рефрактерные к первой линии терапии антиангиогенными препаратами, с исходно большой опухолевой нагрузкой, с симптомным течением и/или быстрым прогрессированием заболевания, в отличие от иммунотерапии ингибиторами рецепторов PD-1, где ЧОО не превышает 25% (ОЧ 5,98, (95% ДИ, 3,68–9,72);  $p < 0,001$ ) [1] и медиана до фиксации объективного ответа превышает 3,5 месяца, что может быть критичным для данных пациентов [1].

Особый интерес у специалистов вызывает получение дополнительных клинических данных в отношении эф-

фективности и безопасности комбинации у особых категорий пациентов (с несветлоклеточными опухолями, низким соматическим статусом, метастазами в печень, головной мозг), а также после двух и более линий предшествующей терапии. Первый российский опыт применения ленватиниба (18 мг/сут) в сочетании с эверолимусом (5 мг/сут) у одиннадцати тяжело предлеченных больных светлоклеточным ПКР подтвердил выраженное противоопухолевое действие комбинации, ее удовлетворительную переносимость, что сопровождалось улучшением соматического статуса пациентов. По состоянию на данный момент период наблюдения за этими больными составляет от 2 до 5 месяцев. Для большинства пациентов отмечена положительная динамика в виде клинического улучшения состояния (у 1 пациента разрешился плеврит без применения торакоцентеза, болевой синдром на фоне применения комбинации ушел у 2 пациентов с костными метастазами), а также в двух случаях достигнут частичный ответ в виде регресса суммы таргетных очагов опухоли более 30% от исходных размеров (RECIST v. 1.1). Наблюдение продолжается, неожиданных нежелательных реакций в процессе лечения выявлено не было.

Использование комбинации двух таргетных препаратов с различными механизмами действия позволяет преодолевать резистентность к предшествующей антиангиогенной терапии. Комбинация ленватиниба с эверолимусом, доказавшая свою эффективность в рамках международного рандомизированного исследования 205 [3], увеличивает период БПВ до 14,6 мес., ЧОО до 43% и медиану ОВ до 25,5 мес. Данный режим можно рассматривать в качестве эффективной опции для второй линии терапии при резистентности к анти-VEGF препаратам, позволяющей быстро добиться объективного эффекта. Адекватный мониторинг нежелательных явлений и своевременная их коррекция, особенно на ранних этапах лечения, поможет в достижении оптимальных результатов терапии. Необходимо дальнейшее накопление опыта использования комбинации в условиях реальной клинической практики.

## Финансирование

Данная публикация выпущена при финансовой поддержке компании Эйсай. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

## Информация об авторах

**Борис Я. Алексеев**, д. м. н., проф., ученый секретарь Российского общества онкоурологов, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина» – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва, Россия

**Анна В. Алясова**, д. м. н., профессор кафедры онкологии ФПКВ, ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, Россия

**Мария И. Волкова**, д. м. н., старший научный сотрудник ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Сергей Л. Гуторов**, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва, Россия

**Всёволод Б. Матвеев**, д. м. н., проф., президент Российского общества онкоурологов, Член-корр. РАН, заведующий урологическим отделением ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Александр М. Попов**, к. м. н., заведующий отделением урологии ФГБУ «Центральная Клиническая Больница с Поликлиникой» Управления делами Президента РФ, член правления RUSSCO, Москва, Россия

**Игорь Г. Русаков**, д. м. н., проф., вице-президент Российского общества онкоурологов, заместитель главного врача по онкологической помощи ГБУЗ «Городская клиническая больница № 57 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

**Галина Ю. Харкевич**, к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения биотерапии опухолей РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, член рабочей группы по разработке Практических рекомендаций RUSSCO, Москва, Россия

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-89-92

**For citation:** Alexeev B.Y., Alyasova A.V., Volkova M.I., Gutorov S. L., Matveev V.B. et al. Resolution of the Advisory board “Modern treatment approaches for advanced renal cell carcinoma”. Malignant Tumours 2017; 3: 89–92. (In Russ.)

## Resolution of the Advisory board “Modern treatment approaches for advanced Renal cell carcinoma”

**B. Y. Alexeev<sup>1, 2</sup>, A. V. Alyasova<sup>3</sup>, M. I. Volkova<sup>4</sup>, S. L. Gutorov<sup>4</sup>, V. B. Matveev<sup>4</sup>, A. M. Popov<sup>5</sup>, I. G. Rusakov<sup>6</sup>, G. Y. Kharkevich<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>FSBI National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation

<sup>2</sup>N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of FSBI National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

<sup>3</sup>FSBI Volga District Medical Centre under FMBA, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>4</sup>FSBI N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

<sup>5</sup>FSBI Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>6</sup>Moscow City Oncology Hospital No. 57, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

**Abstract:** The article presents the results of the meeting of the Advisory board “Modern treatment approaches for advanced renal cell carcinoma”, held on Apr 24, 2017, with the aim to discuss current approaches to inoperable, locally advanced and advanced renal cell carcinoma. To discuss the Russian experience with lenvatinib in the routine clinical practice and get the experts’ opinion on the perspectives directions of lenvatinib study in renal cell carcinoma landscape.

**Keywords:** advanced Renal Cell Carcinoma, lenvatinib

## Information about the authors

**Boris Y. Alexeev**, PhD, Professor., Scientific Secretary of the Russian Cancer Society, Deputy General Director for Research, FSBI National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; Deputy Director for Research, FSBI N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology - branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Anna V. Alyasova**, PhD, Professor, Department of Oncology FPKV, FSBI Volga District Medical Centre under FMBA, Nizhny Novgorod, Russia

**Mariya I. Volkova**, PhD, Senior Researcher, Department of Oncology, FSBI N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Sergey L. Gutorov**, PhD, Leading Researcher, Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

**Vsevolod B. Matveev**, PhD, Professor, President of the Russian Society of Oncurologists, Corresponding Member of Russian Academy of Science, Head of the Department of Oncology, FSBI N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Alexandr M. Popov**, PhD, Head of the Department of Urology, FSBI Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, RUSSCO member, Moscow, Russia

**Igor G. Rusakov**, PhD, Professor, Vice-president of the Russian Society of Oncurologists, Deputy Chief Physician for Oncology Care, Moscow City Oncology Hospital No. 57, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

**Galina Y. Kharkevich**, PhD, Leading Researcher, Department of Tumor Biotherapy, FSBI N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center member of the working group for development of practical recommendations RUSSCO, Moscow, Russia

## Литература • References

1. Motzer R. J., Escudier B., McDermott D. F. et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma, *N. Engl. J. Med.*, 2015 Nov 5; Vol. 373 (19), pp. 1803–1813. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665. Epub 2015 Sep 25.
2. Choueiri T. K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma, *N. Engl. J. Med.*, 2015 Nov 5, Vol. 373 (19), pp. 1814–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1510016.
3. Motzer R. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial, *Lancet Oncol.*, 2015, Vol. 16, pp.:1473–1482.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Kidney Cancer version 2.2017 – October 31, 2016. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf).
5. Клинические рекомендации по лечению рака паренхимы почки у взрослых, утверждены Российским обществом урологов, подготовлены совместно со специалистами Российского общества онкоурологов и Ассоциации онкологов России. Доступны на сайте Министерства Здравоохранения Российской Федерации. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=87#/text>. [Klinicheskie rekomendatsii po lecheniyu raka parenkhimy pochki u vzroslykh, utverzhdeny Rossiyskim obshchestvom urologov, podgotovleny sovmestno so spetsialistami Rossiyskogo obshchestva onkourologov i Assotsiatsii onkologov Rossii. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=87#/text> (In Russ.)].
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Афинитор® (эверолимус): РУ ЛП – 002288 от 28.10.2013. [Instructions for the medical use of the drug Afinitor® (everolimus): RU PL – 002288 dated 10.28.2013 (In Russ.)].
7. Инструкция по медицинскому применению препарата Инлита® (акситиниб): РУ ЛП-003983 от 29.11.2016. [Instructions for the medical use of the preparation of Inlita® (axitinib): RU LP-003983 dated 11.29.2016 (In Russ.)].
8. Инструкция по медицинскому применению препарата Опдиво® (ниволумаб): РУ ЛП – 004026 от 22.12.2016 [Instructions for the medical use of the drug Opdivo® (nivolumab): RU PL – 004026 dated 12.12.2016 (In Russ.)].
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Ленвима® (ленватиниб): РУ ЛП – 003398 от 29.12.2015, с изменениями от 06.12.2016. [Instructions for the medical use of Lenvima® (lenvatinib): RU PL – 003398 dated 29.12.2015, as amended on 06.12.2016 (In Russ.)].