

Эффективность и безопасность комбинации лenvатиниба и эверолимуса у больных диссеминированным раком почки, прогрессирующим на фоне антиангиогенной таргетной терапии: результаты российского многоцентрового наблюдательного исследования ROSLERCM

М.И. Волкова¹, А.М. Абдельгафур², М.Т. Айвазов³, З.В. Амоев⁴, К.Г. Бабина⁵, П.С. Борисов⁶, А.А. Воронцова³, И.В. Евстигнеева⁷, О.И. Евсюкова¹, О.В. Железин⁸, А.С. Калпинский⁹, Е.В. Карабина¹⁰, Н.В. Кирдакова¹¹, Г.П. Колесников¹², Е.С. Кузьмина¹³, Д.Х. Латипова¹⁴, Р.В. Леоненков¹⁵, М.Р. Матуров¹⁶, А.В. Меских¹⁶, С.В. Мишугин¹⁶, Е.Г. Овчинникова⁸, А.С. Ольшанская¹, С.А. Проценко¹⁴, Т.Ю. Семиглазова¹⁴, Р.В. Смирнов¹⁷, Е.А. Усынин¹⁸, М.М. Фаэль¹⁹, Е.М. Чернякова²⁰, И.Э. Шумская¹¹

¹Отделение урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²АО «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Чувашия; Республика Чувашия, 428020 Чебоксары, ул. Гладкова, 31;

³ГБУЗ г. Москвы «Онкологический диспансер № 4 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115304 Москва, ул. Медиков, 7;

⁴ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России; Россия, 603001 Нижний Новгород, Нижневолжская набережная, 2;

⁵ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 400138 Волгоград, ул. им. Землячки, 78;

⁶СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 197022 Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5;

⁷ГБУЗ ТО «Тверской областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 170008 Тверь, ул. 15 лет Октября, 57/37;

⁸ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 603093 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;

⁹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

¹⁰ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»; Россия, 300040 Тула, ул. Плеханова, 201А;

¹¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105005 Москва, ул. Бауманская, 17/1;

¹²ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423 Московская область, пос. Истра, 27;

¹³ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница»; Россия, 629001 Салехард, ул. Мира, 39;

¹⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

¹⁵ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А;

¹⁶ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105077 Москва, ул. 11-я Парковая, 32;

¹⁷БУЗ ВО «Вологодский областной онкологический диспансер»; Россия, 160012 Вологда, Советский проспект, 100;

¹⁸ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;

¹⁹ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника № 11 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119331 Москва, ул. Кравченко, 14;

²⁰ГБУЗ Республики Карелия «Республиканский онкологический диспансер»; Республика Карелия, 185002 Петрозаводск, Лососинское шоссе, 5

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Цель — оценка эффективности и безопасности комбинации лenvатиниба и эверолимуса в российской популяции неотобранных больных распространенным раком почки, прогрессирующим на фоне или после не менее 1 линии антиангиогенной таргетной терапии.

Методы. В российское многоцентровое наблюдательное исследование ROSLERCM последовательно включены 73 больных верифицированным диссеминированным раком почки, прогрессирующим на фоне или после ≥ 1 линии антиангиогенной терапии, получавших лenvатиниб (18 мг/сут) с эверолимусом (5 мг/сут) в 20 клинических центрах России. Медиана возраста — 59 лет (23–73 года), соотношение мужчин и женщин — 3:1. Доминирующим гистологическим типом опухоли был светлоклеточный вариант (71 (95,8 %)). Более 2 линий терапии ранее получали 45 (61,6 %) больных. На момент старта комбинированной таргетной терапии соматический статус ECOG PS 2–4 имел место у 16 (20,5 %), к группе плохого прогноза IMDC относились 33 (45,2 %)

больных. В большинстве случаев метастазы были множественными (71 (97,3 %)) и локализовались более чем в 1 органе 61 (83,6 %). Первичная опухоль была удалена у большинства (64 (87,7 %)) пациентов. Медиана наблюдения – 9,7 мес (1–26) мес.

Результаты. Медиана безрегрессивной выживаемости достигла 16,9 (95 % доверительный интервал 12,1–20,6), ОВ – 20,8 (95 % ДИ 15,7–25,9) мес. Частота объективных ответов на лечение составила 11 % (8/73), (медиана длительности – 10,5 (4,3–16,8) мес), контроля над опухолью – 93,2 % (68/73) (медиана длительности – 10,0 (2,5–17,5) месяца). Нежелательные явления развились у 83,6 % (61/73) пациентов и достигли III–V степеней тяжести в 23,3 % (17/73) случаев. Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степеней тяжести были диарея (10 (13,6 %)) и артериальная гипертензия (6 (8,2 %)). Непереносимая токсичность послужила поводом для отмены комбинированной таргетной терапии в 4,2 % (3/73), перерыва в лечении – в 30,1 % (22/73) и редукции дозы лenvатиниба – в 32,9 % (24/73) случаев.

Заключение. У неотобранных больных, получающих лечение в широкой клинической практике, зарегистрирована сопоставимая выживаемость, более низкая частота объективных ответов и лучшая переносимость терапии лenvатинибом с эверолимусом по сравнению с результатами регистрационного исследования.

Ключевые слова: комбинация лenvатиниба с эверолимусом, диссеминированный почечно-клеточный рак, 2-я линия терапии

Для цитирования: Волкова М.И., Абдельгафур А.М., Айвазов М.Т. и др. Эффективность и безопасность комбинации лenvатиниба и эверолимуса у больных диссеминированным раком почки, прогрессирующим на фоне антиангиогенной таргетной терапии: результаты российского многоцентрового наблюдательного исследования ROSLERCM. Онкоурология 2019;15(3):56–69.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-56-69

Efficacy and safety of lenvatinib in combination with everolimus in metastatic renal cell carcinoma resistant to antiangiogenic targeted therapy: Russian multicenter observational study ROSLERCM

M.I. Volkova¹, A.M. Abdelgafur², M.T. Aivazov³, Z.V. Amoev⁴, K.G. Babina⁵, P.S. Borisov⁶, A.A. Vorontsova³, I.V. Evstigneeva⁷, O.I. Evsyukova¹, O.V. Zhelezin⁸, A.S. Kalpinsky⁹, E.V. Karabina¹⁰, N.V. Kirdakova¹¹, G.P. Kolesnikov¹², E.S. Kuzmina¹³, D.Kh. Latipova¹⁴, R.V. Leonenkov¹⁵, M.R. Maturov¹⁶, A.V. Meskikh¹⁶, S.V. Mishugin¹⁶, E.G. Ovchinnikova⁸, A.S. Olshanskaya¹, S.A. Protsenko¹⁴, T.Yu. Semiglazova¹⁴, R.V. Smirnov¹⁷, E.A. Usynin¹⁸, M.M. Fael¹⁹, E.M. Cherniakova²⁰, I.E. Shumskaya¹¹

¹Department of Urology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Chuvashia; 31 Gladkova St., Cheboksary 428020, Republic of Chuvashia;

³Oncology Center No. 4, Moscow Department of Health; 7 Medikov St., Moscow 115304, Russia;

⁴Volga Regional Medical Center, Federal Biomedical Agency of Russia; 2 Nizhnevolskaya Naberezhnaya, Nizhny Novgorod 603001, Russia;

⁵Volgograd Regional Clinical Oncology Center; 78 im. Zemlyachki St., Volgograd 400138, Russia;

⁶City Clinical Oncology Dispensary; 3/5 2nd Berezovaya alleya, Saint Petersburg 197022, Russia;

⁷Tver Regional Clinical Oncology Dispensary; 57/37 15 let Oktyabrya St., Tver 170008, Russia;

⁸Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603093, Russia;

⁹P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

¹⁰Tula Regional Oncology Dispensary; 201A Plekhanova St., Tula 300040, Russia;

¹¹City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow Department of Health; 17/1 Baumanskaya St., Moscow 105005, Russia;

¹²Moscow City Oncology Hospital No. 62, Department of Health of Moscow; 27 Istra, Moscow region 143423, Russia;

¹³Salekhard Regional Clinical Hospital; 39 Mira St., Salekhard 629001, Russia;

¹⁴N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg 197758, Russia;

¹⁵Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology); 68A Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg 197758, Russia;

¹⁶D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Department of Health; 32 11th Parkovaya St., Moscow 105077, Russia;

¹⁷Vologda Regional Oncology Center; 100 Sovetskiy Prospekt, Vologda 160012, Russia;

¹⁸Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

¹⁹City Polyclinic No. 11, Moscow Department of Health; 14 Kravchenko St., Moscow 119331, Russia;

²⁰Republican Oncology Dispensary Center; 5 Lososinskoe Shosse, Petrozavodsk 185002, Republic of Karelia

Objective: an assessment of efficacy and safety of lenvatinib in combination with everolimus in unselected patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) progressed during or following ≥1 line of antiangiogenic targeted therapy.

Material. Russian multicenter observational study ROSLERCM included 73 consecutive patients with morphologically verified mRCC progressed during or following ≥1 line of antiangiogenic targeted therapy, treated with lenvatinib (18 mg/d) and everolimus (5 mg/d) in 20 Russian centers. Median age of the patients was 59 (23–73) years, a male-to-female ratio – 3:1. Most common histological type of kidney cancer was clear-cell RCC (71 (95.8 %)). More than 2 lines of previous therapy were administered in 45 (61.6 %) cases. Most patients were

diagnosed with multiple metastases (71 (97.3 %)) in >1 site (61 (83.6 %)). Nephrectomy was performed in 87.7 % (64/73) of cases. At the combined therapy start ECOG PS 2–4 was registered in 16 (20.5 %), poor prognosis according to IMDC score – in 33 (45.2 %) patients. Median follow-up was 9.7 (1–26) months.

Results. Median progression-free survival achieved 16.9 (95 % confidence intervals (CI) 12.1–20.6), overall survival – 20.8 (95 % CI 15.7–25.9) months. Objective response rate was 11 % (8/73); tumor control was reached in 93.2 % (68/73) of cases. Median objective response duration was 10.5 (4.3–16.8) months, tumor control duration – 10.0 (2.5–17.5) months. Any adverse events developed in 83.6 % (61/73), adverse events grade III–V – in 23.3 % (17/73) of cases. Most frequent AE grade III–IV were diarrhea (10 (13.6 %)) and arterial hypertension (6 (8.2 %)). Unacceptable toxicity demanded treatment cancellation in 4.2 % (3/73), therapy interruption – in 30.1 % (22/73) and dose reduction – in 32.9 % (24/73) of patients.

Conclusion. Unselected mRCC patients administered with combined targeted therapy in the real world practice were registered with similar survival, lower objective response rate, and better tolerability comparing with population assigned for lenvatinib plus everolimus in the randomized phase II trial.

Key words: lenvatinib in combination with everolimus, metastatic renal cell carcinoma, 2nd line therapy

For citation: Volkova M.I., Abdelgafur A.M., Aivazov M.T. et al. Efficacy and safety of lenvatinib in combination with everolimus in metastatic renal cell carcinoma resistant to antiangiogenic targeted therapy: Russian multicenter observational study ROSLERCM. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(3):56–69.

Введение

Рак почки – распространенная злокачественная опухоль, резистентная к традиционной цитотоксической терапии. До последнего времени стандартным подходом к 1-й линии лечения диссеминированного почечно-клеточного рака (ПКР) служило назначение антиангиогенных препаратов [1, 2]. Последние исследования, продемонстрировавшие высокую эффективность комбинированных режимов, включающих ингибиторы контрольных точек, привели к принципиальному пересмотру стандартов лечения 1-й линии, резервируя монотерапию ингибиторами ангиогенеза 1-го поколения (сунитиниб, pazopanib) для больных группы благоприятного прогноза по шкале International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) [3]. В группах промежуточного и плохого прогноза IMDC в качестве терапии 1-й категории рекомендуются комбинации ингибиторов PD-1 с анти-CTLA-4-агентом (ниволумаб с ипилимумабом) или ингибитором тирозинкиназ (пембролизумаб с акситинибом). Тем не менее в список режимов для лечения больных групп промежуточного и плохого прогноза IMDC также включена монотерапия антиангиогенным препаратом 2-го поколения кабозантинибом. Таким образом, проблема преодоления резистентности к ингибиторам ангиогенеза при выборе последующих линий лечения не теряет своей актуальности [4–7].

Эффективность и безопасность комбинации леватиниба и эверолимуса во 2-й линии терапии ПКР, резистентного к антиангиогенным препаратам, была доказана в рандомизированном открытом исследовании II фазы. Полученные результаты послужили основанием для внесения данной комбинации в международные и российские клинические рекомендации в качестве лечения рефрактерного рака почки первой категории [4–7].

Исследование ROSLERCM (Russian Observational Study of Lenvatinib and Everolimus in Renal cell Carcinoma with Metastases) было разработано для оценки эффективности и безопасности комбинации леватиниба и эверолимуса в российской популяции неотобранных больных распространенным раком почки, прогрессирующим на фоне или после не менее одной линии антиангиогенной таргетной терапии.

Методы

В исследовании, проводившемся с 01.12.16 по 05.07.19, приняли участие 20 клинических центров России. Исследование являлось наблюдательным: обследование пациентов выполнялось в соответствии с принятой в каждом центре практикой, терапия леватинибом и эверолимусом проводилась согласно инструкции по применению препаратов. Использование дополнительных методов обследования и другой терапии в рамках исследования предусмотрено не было.

Критериями включения явились: возраст ≥18 лет; подтвержденный диагноз распространенного ПКР; прогрессирование ПКР во время или после завершения не менее 1 курса антиангиогенной таргетной терапии; назначение пациенту леватиниба в комбинации с эверолимусом. Критериями исключения было наличие противопоказаний для назначения леватиниба и/или эверолимуса, указанных в инструкции по применению препаратов.

Первичной конечной точкой исследования была оценка выживаемости без прогрессирования, вторичные цели включали оценку общей выживаемости (ОВ), частоты и длительности ответа на лечение, а также профиль безопасности комбинации леватиниба и эверолимуса у неотобранных пациентов с распространенным ПКР, прогрессирующим после антиангиогенной таргетной терапии.

Медицинские данные пациентов были формализованы в виде электронных таблиц. Продолжительностью жизни без прогрессирования считали период от начала комбинированной таргетной терапии до даты регистрации прогрессирования заболевания или смерти пациента от рака почки. Общую продолжительность жизни рассчитывали от начала терапии до даты последнего наблюдения или смерти от любой причины. Ответ на лечение оценивался лечащим врачом; при наличии измеряемых опухолевых очагов – по критериям Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 1.1 [8]. Объективным ответом считали полный или частичный ответ, контролем над опухолью – полный, частичный ответы и стабилизацию заболевания в течение 2 мес и более. Нежелательным явлением (НЯ) считался любой неблагоприятный симптом, заболевание, а также увеличение интенсивности ранее имевшихся симптомов, возникшие после начала терапии. Степень тяжести НЯ оценивалась согласно Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v. 4.0 [9].

Анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов [10, 11] при использовании коммерчески доступного блока статистических программ. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости в подгруппах пациентов с разными характеристиками определяли с помощью *log-rank*-теста. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса.

Материал

В проспективное наблюдательное исследование последовательно включили медицинские данные 73 больных диссеминированным ПКР с доказанным прогрессированием на фоне или после не менее 1 линии антиангиогенной таргетной терапии, соответствующих критериям включения.

Медиана возраста пациентов составила 59 лет (23–73 года), соотношение мужчин и женщин – 3:1. На момент старта комбинированной таргетной терапии удовлетворительный соматический статус по классификации Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) 0–1 имели 78,1 %, ECOG PS 2–4 – 20,5 % больных; в 1 (1,4 %) случае соматический статус не оценен. У всех пациентов верифицирован ПКР. Доминирующим гистологическим типом опухоли (95,8 %) был светлоклеточный вариант (в 1 (1,4 %) случае – с саркоматоидным компонентом, составлявшим ≥ 10 % удаленной первичной опухоли); в 1 (1,4 %) наблюдении диагностирован хромофобный ПКР, у 1 (1,4 %) пациента вариант ПКР не уточнен. У 64,4 % больных диссеминация опухолевого процесса развивалась метастазно с опухолью почки.

В большинстве случаев (97,3 %) метастазы были множественными и локализовались более чем в 1 органе (83,6 %). Чаще всего диагностировалось поражение легких (90,3 %), надпочечников (78,1 %), регионарных (76,7 %) и нерегионарных (38,3 %) лимфатических узлов, костей (43,8 %) и печени (27,4 %). В группу исследования также вошли 7 (9,6 %) пациентов с метастазами в головной мозг (табл. 1).

Первичная опухоль была удалена у большинства (87,7 %) больных, в 17 (23,3 %) случаях – с циторедуктивной целью. Удалению метастазов рака почки подвергнуто 43,8 % пациентов, в том числе для снижения интенсивности симптомов в 15 (20,5 %) наблюдениях. Четверым (5,5 %) больным была проведена стереотаксическая лучевая терапия метастазов в головной мозг.

Одну линию предшествующего лекарственного лечения получили 38,4 %, >1 (2–5) – 61,6 % больных, при этом во всех случаях ранее проводилась таргетная анти-VEGF-терапия, 20,7 % пациентам назначались ингибиторы mTOR, и 12,3 % – ингибиторы PD-1. В большинстве наблюдений (69,9 %) максимальным ответом на предшествующее системное лечение явилась стабилизация с медианой длительности беспрогрессивного периода на фоне 1, 2, 3 и 4-й линий терапии 11, 7, 8 и 3,5 мес соответственно; продолжительность жизни без прогрессирования на фоне 5-й линии лечения у 1 пациента составила 2,5 мес. Основной причиной отмены предшествующей терапии явилось прогрессирование (93,2 %) и, гораздо реже, – непереносимая токсичность (6,8 %) (табл. 2).

К моменту начала комбинированной таргетной терапии у всех пациентов была определена группа прогноза IMDC [3]. В группу хорошего прогноза классифицировано 24,7 %, промежуточного – 30,1 %, плохого – 45,2 % больных (см. табл. 1).

Всем пациентам назначалась комбинированная таргетная терапия в стандартном режиме: ленватиниб 18 мг/сут и эверолимус 5 мг/сут, однако 69 (94,5 %) больных принимали эверолимус в дозе 10 мг через сутки в связи с отсутствием эверолимуса в дозировке 5 мг. Коррекция режима терапии производилась согласно инструкциям к препаратам [12, 13].

Контрольное обследование в течение курса лечения проводилось согласно локальным госпитальным стандартам каждые 2–3 мес и включало опрос, осмотр, биохимический и общий анализы крови, компьютерную (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) груди, живота, таза с контрастированием или ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, таза и рентгенографию органов грудной клетки. Пациентам с метастазами в кости выполнялись сканирование, МРТ или рентгенография костей. Больным с метастазами в головной мозг производилась МРТ или КТ головы с контрастированием.

Таблица 1. Характеристика больных (n = 73)

Table 1. Patients characteristic (n = 73)

Характеристика Characteristic	n	%
Пол: Gender:		
мужской male	55	75,3
женский female	18	24,7
Соматический статус по шкале ECOG: ECOG performance status:		
0	24	32,9
1	33	45,2
2	9	12,3
3	5	6,8
4	1	1,4
не оценен not assessed	1	1,4
Вариант почечно-клеточного рака: Renal cell carcinoma variant:		
светлоклеточный clear-cell	70	95,8
светлоклеточный с саркоматоидным компонентом ≥10 % clear-cell with sarcomatoid component	1	1,4
хромофобный chromophobe	1	1,4
не уточнен not specified	1	1,4
Время появления метастазов: Time of metastases development:		
синхронные synchronous	26	35,6
метахронные metachronous	47	64,4
Количество метастазов: Metastases number:		
солитарные solitary	2	2,7
множественные multiple	71	97,3
Количество локализаций метастазов: Metastatic site:		
поражение 1 органа 1 organ	12	16,4
поражение >1 органа >1 organ	61	83,6

Характеристика Characteristic	n	%
Локализация метастазов: Metastasis sites:		
легкие lungs	66	90,4
лимфатические узлы внутригрудные intrathoracic lymph nodes	26	35,6
лимфатические узлы забрюшинные retroperitoneal lymph nodes	56	76,7
кости bones	32	43,8
печень liver	20	27,4
местный рецидив local recurrence	8	11,0
плевра/метастатический плеврит pleura/metastatic pleuritis	9	12,3
надпочечник adrenal gland	57	78,1
поджелудочная железа pancreas	7	9,6
почка контралатеральная contralateral kidney	5	6,8
лимфатические узлы шейные neck lymph nodes	2	2,7
мягкие ткани soft tissue	6	8,2
головной мозг brain	7	9,6
париетальная брюшина, сальник peritoneum, omentum	4	5,5
небная миндалина palatine tonsil	1	1,4
Удаление первичной опухоли Primary tumor resection	64	87,7
Удаление метастазов Metastastectomy	32	43,8
Группа прогноза IMDC: IMDC prognostic group:		
хороший favorable	18	24,7
промежуточный intermediate	22	30,1
плохой poor	33	45,2

Результаты

При медиане наблюдения 9,7 мес (1–26 мес) лечение продолжают 35 (47,9 %), завершили терапию 38 (52,1 %) из 73 пациентов. Причинами прекращения лечения послужили: прогрессирование в 21 (28,8 %), смерть – в 14 (19,2 %), непереносимая токсичность – в 3 (4,1 %) случаях. Медиана продолжительности завершённой комбинированной таргетной терапии у 38 больных равнялась 7,4 мес (1,0–22,2 мес), медиана количества завершённых циклов терапии – 7

(1–21). Медиана длительности терапии во всей группе исследования достигла 10,0 мес (1+ – 30,5+ мес), медиана циклов лечения – 9 (0–27).

Ответ на лечение оценен у всех пациентов. По критериям RECIST максимальный ответ расценен как частичный в 8 (11,0 %), стабилизация – в 60 (82,2 %), прогрессирование – в 5 (6,8 %) случаях; полных эффектов не зарегистрировано. Медиана времени до развития максимального ответа составила 2 мес (1–4 мес). Частота объективных ответов (ЧОО)

Таблица 2. Предшествующее лечение (n = 73)

Table 2. Previous treatment (n = 73)

Характеристика Characteristic	Значение Value
Количество линий предшествующей терапии, n (%): Lines of previous therapy, n (%):	
1	28 (38,4)
2	24 (32,9)
3	15 (20,5)
4	5 (6,8)
5	1 (1,4)
Применявшиеся препараты, n (%): Administered agents, n (%):	
анти-VEGF anti-VEGF	73 (100)
анти-mTOR anti-mTOR	15 (20,7)
анти-PD-1 anti-PD-1	9 (12,3)
Максимальный ответ на предшествующее лечение, n (%): Maximal response to previous therapy, n (%):	
частичный partial	8 (11,0)
стабилизация stabilization	51 (69,9)
прогрессирование progression	9 (12,4)
нет данных data not available	5 (6,8)
Медиана длительности терапии 1–4-й линий (min–max), мес: Median duration of 1–4 lines therapy (min–max), months:	
1-я линия 1 st line	11 (1–48)
2-я линия 2 nd line	7 (1–59)
3-я линия 3 rd line	8 (2–25)
4-я линия 4 th line	3,5 (2–10)
5-я линия 5 th line	2,5
Причина отмены предшествующей терапии, n (%): Reason for canceling previous therapy, n (%):	
прогрессирование progression	68 (93,2)
непереносимая токсичность unacceptable toxicity	5 (6,8)

составила 11,0 % (медиана длительности – 10,5 мес (4,3–16,8 мес)), контроля над опухолью – 93,2 % (медиана длительности – 10,0 мес (2,5–17,5 мес)) (табл. 3).

У 26 пациентов зарегистрированы максимальные доли изменения суммы диаметров целевых очагов

Таблица 3. Эффективность комбинации левантиниба с эверолимусом

Table 3. Effectiveness of levantinib-everolimus combined treatment

Характеристика эффекта Effect characteristic	Значение Value
Ответ на лечение, n (%): Treatment response, n (%):	
полный complete	0
частичный partial	8 (11,0)
стабилизация stabilization	60 (82,2)
прогрессирование progression	5 (6,8)
объективный ответ objective response	8 (11,0)
контроль над опухолью tumor control	68 (93,2)
Характеристика ответа на лечение: Treatment response characteristics:	
медиана времени до объективного ответа (95 % ДИ), мес median time to objective response (95 % CI), months	2,0 (1,0–4,0)
медиана длительности объективного ответа (95 % ДИ), мес median duration of objective response (95 % CI), months	10,5 (4,3–16,8)
медиана длительности контроля над опухолью (95 % ДИ), мес median duration of tumor control (95 % CI), months	10,0 (2,5–17,5)
Беспрогрессивная выживаемость: Progression-free survival:	
медиана (95 % ДИ), мес median (95 % CI), months	16,9 (12,1–20,6)
6-месячная, % at 6 months, %	81,3
12-месячная, % at 12 months, %	62,0
Общая выживаемость: Overall survival:	
медиана (95 % ДИ), мес median (95 % CI), months	20,8 (15,7–25,9)
6-месячная, % at 6 months, %	84,8
12-месячная, % at 12 months, %	69,4

Примечание. Здесь и в табл. 4: ДИ – доверительный интервал.

Note. Here and in table 4: CI – confidence interval.

в процессе лечения. В 21 (80,8 %) случае отмечено уменьшение размеров метастазов в среднем на 21 % (10–45 %).

Отмечен ряд особенностей ответа на лечение, в том числе не учитываемых системой RECIST. В ряде случаев при описании динамики метастазов

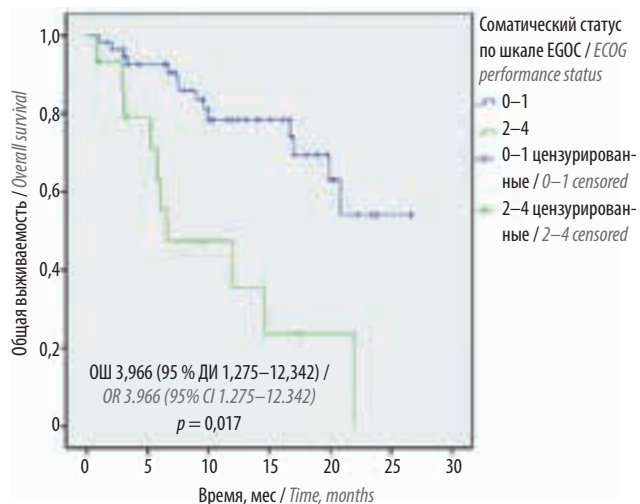


Рис. 1. Общая выживаемость больных раком почки, получавших комбинированную таргетную терапию, в зависимости от соматического статуса. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал
Pic. 1. Overall survival of mRCC patients, received combined targeted therapy, depending on the somatic status. OR – odds ratio; CI – confidence interval

в паренхиматозных органах указывается на появление очагов распада (7/73 (9,5 %)) и снижение интенсивности контрастирования (5/73 (6,8 %)) при отсутствии изменений наибольшего диаметра опухоли. У 5 (6,8 %) пациентов с метастатическим плевритом отмечено значительное уменьшение объема плеврального выпота. У 3 (4,1 %) больных с метастазами в тела позвонков отмечено исчезновение мягкотканного компонента опухоли в течение первых 2 циклов комбинированной таргетной терапии. У 2 (2,7 %) пациентов с перибронхиальным ростом метастазов, сузивших главный бронх с развитием ателектаза легкого, через 7 и 14 сут после начала лечения отмечено увеличение диаметра бронха и самостоятельное восстановление воздушности легочной ткани. В 1 (1,4 %) случае при аутопсии выявлен некроз большинства метастазов в легкие и плевру, продолжавших определяться при КТ, выполненной за 7 дней до смерти.

На момент анализа данных из 73 больных 49 (67,2 %) живы с метастазами, 24 (32,8 %) умерли (20 (27,4 %) – от прогрессирования рака почки, 3 (4,1 %) – с метастазами, от другой причины, 1 (1,4 %) – с метастазами, от осложнений лечения).

Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) составила 16,9 мес (12,1–20,6 мес), 6- и 12-месячная БПВ – 81,3 и 62,0 % соответственно (см. табл. 3). Проведен анализ влияния характеристик пациентов, признаков опухоли, особенностей предшествующего лечения и терапии ленватинибом с эверолимусом на выживаемость больных группы исследования. В однофакторном анализе отмечено достоверное снижение БПВ у пациентов с ECOG PS >1 ($p < 0,001$),

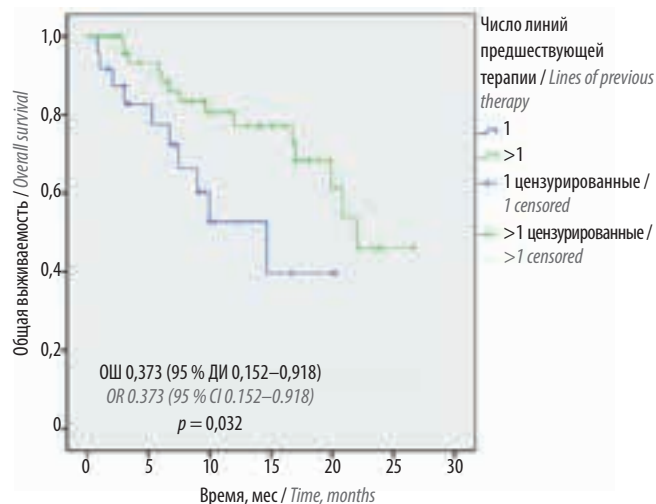


Рис. 2. Общая выживаемость больных раком почки, получавших комбинированную таргетную терапию, в зависимости от числа линий предшествующей терапии. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал
Pic. 2. Overall survival of mRCC patients, received combined targeted therapy, depending on the number of lines of previous therapy. OR – odds ratio; CI – confidence interval

относящихся к группе плохого прогноза IMDC ($p = 0,001$), перенесших <2 линий предшествующей терапии ($p = 0,007$) и получавших комбинированное лечение с перерывами ($p = 0,019$). Многофакторный анализ подтвердил независимое негативное влияние низкого соматического статуса (отношение шансов (ОШ) 3,0; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,2–7,4); $p = 0,018$) и количества линий предшествующей терапии (ОШ 0,4; 95 % ДИ 0,2–0,8; $p = 0,016$) на БПВ (табл. 4).

Медиана ОВ составила 20,8 мес (15,7–25,9 мес), 6- и 12-месячная ОВ – 84,8 и 69,4 % соответственно (см. табл. 3). Снижение БПВ у больных с выделенными нами факторами риска транслировалось в ухудшение показателей ОВ. Независимым неблагоприятным влиянием на ОВ обладали ECOG PS >1 (ОШ 4,0; 95 % ДИ 1,3–12,3; $p = 0,017$) (см. табл. 4, рис. 1) и проведение <2 линий лечения до комбинированной таргетной терапии (ОШ 0,4; 95 % ДИ 0,2–0,9; $p = 0,032$) (см. табл. 4, рис. 2).

Нежелательные явления зарегистрированы у 83,6 %, в том числе III–V степеней тяжести – у 23,3 % больных группы исследования. Госпитализация для коррекции проявлений токсичности потребовалась в 4 (5,5 %) случаях (в связи с диареей – 2 (2,7 %), сердечной недостаточностью – 1 (1,4 %), пневмонитом, сочетавшимся с пневмонией – 1 (1,4 %)). НЯ послужило причиной смерти 1 (1,4 %) пациента, у которого развился пневмонит с пневмонией [14]. Отмена обоих препаратов из-за непереносимой токсичности потребовалась в 3 (4,2 %), эверолимуса – в 1 (1,4 %) случае. Перерывы в лечении потребовались 22 (30,1 %)

Таблица 4. Факторы риска выживаемости больных рефрактерным раком почки, получавших терапию леватинибом с эверолимусом
Table 4. Survival risk factors in patients with refractory mRCC treated with lenvatinib combined with everolimus

Фактор Factor	Беспрогрессивная выживаемость Progression-free survival			Общая выживаемость Overall survival		
	Медиана (95 % ДИ), мес Median (95 % CI), months	<i>p</i>	ОШ (95 % ДИ); <i>p</i> OR (95 % CI); <i>p</i>	Медиана (95 % ДИ), мес Median (95 % CI), months	<i>p</i>	ОШ (95 % ДИ); <i>p</i> OR (95 % CI); <i>p</i>
Соматический статус ECOG: ECOG performance status:						
0–1	20,8 (15,9–25,8)	<000,1	2,978 (1,203–7,375); 0,018	Не достигнута Not reached	<000,1	3,966 (1,275–12,342); 0,017
2–4	7,3 (0,9–13,7)			6,6 (0,0–14,8)		
Группа прогноза IMDC: IMDC prognostic group:						
хороший/промежуточный favorable/intermediate	22,2 (15,5–28,9)	0,001	1,586 (0,633–3,973); 0,325	Не достигнута Not reached	0,083	0,803 (0,261–2,424); 0,702
плохой poor	11,9 (9,5–14,5)			16,9 (9,7–24,2)		
Предшествующая терапия: Previous treatment:						
1 линия 1 line	7,5 (5,2–9,8)	0,007	0,374 (0,169–0,831); 0,016	14,6 (6,8–22,4)	0,028	0,373 (0,152–0,918); 0,032
>1 линии >1 lines	18,9 (14,6–23,2)			22,0 (15,7–25,9)		
Перерывы в лечении: Treatment interruptions:						
нет no	19,9 (15,6–24,1)	0,019	2,006 (0,951–4,228); 0,067	Не достигнута Not reached	0,088	1,566 (0,654–3,749); 0,313
да yes	8,9 (0,0–19,0)			16,9 (8,6–25,3)		

Примечание. ОШ – отношение шансов.
 Note. OR – odds ratio.

пациентам: терапия леватинибом прерывалась в 21 (28,8 %), эверолимусом – в 7 (9,6 %) наблюдениях, в среднем на 2 и 14 сут соответственно. У 24 (32,9 %) больных была редуцирована доза леватиниба (до 14 мг/сут – 18 (24,7 %), до 10 мг/сут – 6 (8,2 %)), при этом в 6 (8,2 %) наблюдениях после регрессии симптомов НЯ до ≤1 степени тяжести доза леватиниба повышалась до 18 мг/сут (табл. 5).

В структуре токсичности комбинированной таргетной терапии доминировали гастроинтестинальные (диарея (54,8 %), тошнота (2,7 %)), общие (слабость (49,3 %), снижение массы тела (34,2 %)), сердечно-сосудистые (артериальная гипертензия (АГ) (45,2 %), нарушение мозгового кровообращения (2,7 %), сердечная недостаточность (1,4 %)) НЯ и осложнения со стороны кожи и слизистых (ладонно-подошвенный синдром (24,7 %), сыпь (6,8 %), мукозит (28,8 %)). Легочные НЯ регистрировались редко (4,1 %). У 12,3 % больных персистировал требующий гормонозаместительной терапии гипотиреоз, зарегистрированный ранее на фоне лечения анти-VEGF-агентами.

Среди лабораторных отклонений чаще всего отмечалась анемия (15,1 %) и повышение уровней трансаминаз сыворотки крови (8,2 %). Гораздо реже регистрировались нейтропения (1,4 %), гиперхолестеринемия (2,7 %) и гипергликемия (1,4 %). Наиболее частыми НЯ III–IV степеней тяжести являлись диарея (13,6 %) и АГ (8,2 %). Помимо этого, менее чем в 5 % случаев, III–V степеней тяжести достигали другие сердечно-сосудистые осложнения, слабость, кожная токсичность, пульмонит, анемия и повышение трансаминаз (табл. 6). Корреляции частоты, степени тяжести НЯ и их структуры с характеристиками больных, опухолевого процесса и особенностями предшествующей терапии не выявлено.

У 67 больных зарегистрирован ECOG PS в процессе комбинированной таргетной терапии. Улучшение соматического статуса по сравнению с исходным отмечено у 57 (85,1 %), стабилизация – у 6 (9,0 %), ухудшение – у 4 (5,9 %) из 67 пациентов.

Таблица 5. Безопасность комбинированной таргетной терапии

Table 5. Safety of combined targeted therapy

Характеристика Characteristic	Значение Value
Любые нежелательные явления, <i>n</i> (%) Any adverse events, <i>n</i> (%)	61 (83,6)
Нежелательные явления III–V степеней тяжести, <i>n</i> (%) Grade III–V adverse events, <i>n</i> (%)	17 (23,3)
Нежелательные явления, потребовавшие госпитализации, <i>n</i> (%) Adverse events requiring hospitalization, <i>n</i> (%)	4 (5,5)
Нежелательное явление привело к смерти, <i>n</i> (%) Treatment-related death, <i>n</i> (%)	1 (1,4)
Нежелательное явление привело к отмене обоих препаратов, <i>n</i> (%) Both agents withdrawal due to an adverse event, <i>n</i> (%)	3 (4,2)
Нежелательное явление привело к отмене только эверолимуса, <i>n</i> (%) Everolimus withdrawal due to an adverse event, <i>n</i> (%)	1 (1,4)
Нежелательное явление привело к отмене только левватиниба, <i>n</i> (%) Lenvatinib withdrawal due to an adverse event, <i>n</i> (%)	0
Нежелательное явление привело к перерыву в лечении, <i>n</i> (%) Treatment interruption due to an adverse event, <i>n</i> (%)	22 (30,1)
Нежелательное явление привело к перерыву в лечении левватинибом, <i>n</i> (%) Lenvatinib treatment interruption due to an adverse event, <i>n</i> (%)	21 (28,8)
Средняя длительность перерыва в лечении левватинибом (min–max), дни Average duration of lenvatinib treatment interruption (min–max), days	2 (1–30)
Нежелательное явление привело к перерыву в лечении эверолимусом, <i>n</i> (%) Everolimus treatment interruption due to an adverse event, <i>n</i> (%)	7 (9,6)
Средняя длительность перерыва в лечении эверолимусом (min–max), дни Average duration of everolimus treatment interruption (min–max), days	14 (7–30)
Нежелательное явление привело к снижению дозы левватиниба, <i>n</i> (%): Lenvatinib dose reduction due to an adverse event, <i>n</i> (%):	24 (32,9)
на 1 уровень 1 level	18 (24,7)
на 2 уровня 2 levels	6 (8,2)
Эскалация после временной редукции дозы левватиниба, <i>n</i> (%) Lenvatinib dose escalation after temporary reduction, <i>n</i> (%)	6 (8,2)

Обсуждение

В настоящее время большинство больных неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным ПКР в 1-й линии получают терапию ингибиторами сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и его рецепторов. Первичная резистентность к таргетной анти-VEGF-терапии имеет место в 11–20 % наблюдений [15–18] и в ряде случаев может объясняться гиперактивацией ангиогенеза по пути передачи сигнала АКТ-mTOR [19]. У абсолютного большинства пациентов, достигших ответа на 1-ю линию лекарственного лечения, через 9–11 мес после начала терапии развивается вторичная рефрактерность, основной

причиной которой служит реактивация ангиогенеза за счет индукции альтернативных путей передачи сигнала, включая цепи, стимулируемые фактором роста фибробластов (FGF) и фактором роста, исходящим из тромбоцитов (PDGF) [19]. Комбинированная таргетная терапия мультиткиназным ингибитором левватинибом и анти-mTOR-агентом эверолимусом обеспечивает двухуровневый блок внутриклеточной передачи патологического сигнала на уровне рецепторов ростовых факторов VEGFR 1–3, PDGFR α , FGFR 1–4 и терминального звена цепи АКТ-TSC1/2-mTOR, ответственных за резистентность к антиангиогенной терапии [20].

Таблица 6. Нежелательные явления на фоне комбинированной таргетной терапии, n (%)

Table 6. Adverse events with combined targeted therapy, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Всех степеней тяжести All degrees of severity	III–IV степеней тяжести III–IV degree of severity
Диарея Diarrhea	40 (54,8)	10 (13,6)
Тошнота Nausea	2 (2,7)	0
Слабость Fatigue	36 (49,3)	2 (2,7)
Снижение массы тела Weight loss	25 (34,2)	3 (4,1)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	33 (45,2)	6 (8,2)
Нарушение мозгового кровообращения Stroke	2 (2,7)	2 (2,7)
Сердечная недостаточность Heart failure	1 (1,4)	1 (1,4)
Ладонно-подошвенный синдром Hand-foot syndrome	18 (24,7)	3 (4,1)
Сыпь Rash	5 (6,8)	0
Мукозит Mucositis	21 (28,8)	1 (1,4)
Гипотиреоз Hypothyroidism	9 (12,3)	0
Пулumonит, пневмония Pulmonitis, pneumonia	3 (4,1)	1 (1,4)*
Анемия Anemia	11 (15,1)	2 (2,7)
Нейтропения Neutropenia	1 (1,4)	0
Увеличение уровней трансаминаз Increased transaminases levels	6 (8,2)	1 (1,4)
Гипергликемия Hyperglycemia	1 (1,4)	0
Гиперхолестеринемия Hypercholesterolemia	2 (2,7)	0

*V степени тяжести.

*Grade V.

Первые данные о противоопухолевой активности ленватиниба были получены в 2 исследованиях I фазы, помимо фармакодинамики и фармакокинетики изучавших эффективность препарата в монорежиме [21] и в комбинации с эверолимусом при солидных опухолях [22]. В работе D.S. Boss и соавт. (2012) ленватиниб в дозе 25 мг/сут индуцировал объективный ответ в 4 из 9 случаев диссеминированного ПКР; медиана

БПВ достигла 477 (95 % ДИ 279–559) дней [21]. В дальнейшем А.М. Molina и соавт. (2014) зарегистрировали объективный ответ у 30 % и стабилизацию в течение ≥ 23 нед у 20 % из 20 больных раком почки, получавших комбинацию ленватиниба (18 мг/сут) с эверолимусом (5 мг/сут) [22]. В открытом многоцентровом исследовании II фазы ($n = 153$) больные ПКР, прогрессирующим после предшествующей таргетной

анти-VEGF-терапии, получали ленватиниб (24 мг/сут), эверолимус (10 мг/сут) или их комбинацию (18 и 5 мг/сут соответственно) до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Ленватиниб в сочетании с эверолимусом позволил добиться беспрецедентно высокой ЧОО, составившей 43 % (частота полных ответов – 1 %), в то время как в группах монотерапии ленватинибом или эверолимусом результаты были гораздо скромнее (27 и 6 % соответственно). Предварительный анализ данных показал достоверное увеличение БПВ в группе комбинации по сравнению с монотерапией эверолимусом (медиана 14,6 и 5,5 мес соответственно; ОШ 0,40; 95 % ДИ 0,24–0,68; $p = 0,0005$). Ленватиниб также обеспечивал преимущество БПВ по сравнению с эверолимусом (ОШ 0,61; 95 % ДИ 0,38–0,98; $p = 0,048$), а вот различия результатов с группой комбинированной таргетной терапии не достигли статистической значимости (ОШ 0,66; 95 % ДИ 0,30–1,10; $p = 0,12$). Обновленный анализ подтвердил увеличение БПВ при назначении комбинации препаратов во всех подгруппах пациентов, независимо от размера первичной опухоли, группы риска MSKCC и локализации метастазов [22]. Опубликованные данные в дальнейшем были подтверждены ретроспективным заслепленным независимым радиологическим пересмотром, подтвердившим преимущество БПВ в группе комбинации по сравнению с группой монотерапии эверолимусом (12,8 и 5,6 мес соответственно; ОШ 0,45; 95 % ДИ 0,27–0,79; $p = 0,0029$) [23]. Предварительный анализ не выявил значимых различий ОВ, однако при дальнейшем наблюдении разница результатов ОВ между пациентами, рандомизированными в группу дублета, и больными, получавшими монотерапию эверолимусом, достигла статистической значимости (медиана ОВ 25,5 и 15,4 мес соответственно; ОШ 0,51; 95 % ДИ 0,30–0,88; $p = 0,024$). Достоверных различий ОВ между группами комбинации и ленватиниба выявлено не было [24].

Регистрационное исследование ленватиниба с эверолимусом имеет ряд недостатков, прежде всего – низкую фазу, маленькую выборку и открытый дизайн. Кроме этого, в протокол вошли только тщательно отобранные больные ПКР с доказанным прогрессированием после 1 линии антиангиогенной терапии, не получавшие ингибиторы mTOR, с измеряемыми опухолевыми очагами, хорошим соматическим статусом, удовлетворительными органами и костно-мозговой функциями, без тяжелой АГ и метастазов в центральную нервную систему [24]. Не скидывая со счетов значимость полученных результатов, надо понимать, что эффективность и безопасность комбинированной таргетной терапии у неотобранных пациентов в общей популяции может существенно отличаться от результатов лечения 51 больного с наиболее благоприятными

прогностическими признаками, получавшего терапию в рамках клинического исследования, результаты которого не дают возможность судить о частоте ответов и выживаемости у особых категорий пациентов, соответствующих критериям исключения, а также об истинном профиле токсичности и переносимости ленватиниба в сочетании с эверолимусом. В доступной нам литературе мы не обнаружили публикаций, посвященных применению комбинированной таргетной терапии в широкой клинической практике, что послужило поводом для инициации настоящего исследования.

Популяция наших пациентов по размеру выборки, демографическим показателям и частоте удаления первичной опухоли оказалась сопоставима с группой комбинированной терапии в регистрационном протоколе, однако включала большую долю больных с низким соматическим статусом (21,5 % vs 0 %), плохим прогнозом IMDC (33 % vs 20 %), более чем 1 метастазом (97,3 % vs 35,0 %), метастазами в кости (43,8 % vs 24,0 %), печень (27,4 % vs 20,0 %), получивших >1 линии предшествующей терапии (61,6 % vs 0 %), включая ингибиторы mTOR (20,7 % vs 0 %) [24].

На наш взгляд, несомненным плюсом комбинации ленватиниба с эверолимусом является очень быстрое достижение максимального ответа на терапию (2 мес), что подтверждает ранее опубликованные результаты [23, 24]. К сожалению, ЧОО в нашей серии наблюдений оказалась гораздо ниже, чем в группе комбинированной терапии регистрационного исследования (11 % vs 43 %), при этом полных эффектов нами не зарегистрировано (0 % vs 1 %). Любое уменьшение опухоли отмечено у 80,8 % больных наблюдательной программы, медиана редукции суммы диаметров таргетных очагов составила 21 %, что уступает результатам исследования 205 (94,1 и 28,8 % соответственно) [24]. Одним из возможных объяснений этому факту служит преобладание пациентов с прогностически неблагоприятными характеристиками среди наших больных, другим – отсутствие централизованного пересмотра результатов и необъективная оценка эффекта в широкой практике. Кроме этого, складывается впечатление, что комбинированная терапия способна приводить к центральным некрозам опухолевых очагов без изменения их размеров.

Частота контроля над опухолью (93,2 % и 84,0 % соответственно) и медиана длительности объективного ответа (10,5 и 13,0 мес соответственно) в нашем исследовании оказались сопоставимы с ранее опубликованными результатами [23, 24]. Медиана длительности контроля над опухолью у неотобранных пациентов также оказалась высокой (10 мес).

Медиана БПВ в нашей серии наблюдений составила 16,9 мес, 6- и 12-месячная БПВ – 81,3 и 62,0 %, что не уступало результатам исследования 205 (14,6 мес;

64 и 51 % соответственно). Как и R.J. Motzer и соавт. (2015), мы отметили ухудшение результатов в группе плохого прогноза (ОШ 1,6; 95 % ДИ 0,6–4,0; $p = 0,325$). Однако обращает на себя внимание существенно большая медиана БПВ в нашей когорте пациентов по сравнению с соответствующей субпопуляцией исследования 205 (11,9 мес vs 5,6 мес) [25]. Возможный вклад в подобные расхождения результатов могла внести специфика локальных протоколов контроля эффективности лекарственного лечения, ассоциированная с поздней регистрацией прогрессирования заболевания (более редкие контрольные обследования, применение методов обследования с низкой диагностической эффективностью, выполнение исследования только областей с ранее выявленными очагами поражения).

Косвенным подтверждением этому предположению служат показатели ОВ. При вдвое меньшей медиане наблюдения за пациентами (9,7 мес vs 18,5 мес) медиана и 12-месячная ОВ российской когорты больных оказались ниже, чем в международном исследовании (20,8 и 25,5 мес; 69,4 и 75,0 % соответственно) [24].

Предсказуемо, у неотобранных пациентов независимым фактором риска выживаемости являлся низкий соматический статус, повышавший риск смерти в 4 раза ($p = 0,017$). Весьма неожиданным оказался факт улучшения прогноза при назначении комбинации в 3-й и последующих линиях терапии по сравнению со 2-й. Единственным возможным, хотя и небесспорным объяснением, которое мы можем предложить, является обратная причинно-следственная связь: пациенты с торпидным течением заболевания переживали больше линий терапии и имели больший выигрыш в назначении ленватиниба с эверолимусом.

Профиль безопасности, продемонстрированный комбинированной таргетной терапией в рамках наблюдательной программы, оказался относительно благоприятным: частота любых НЯ (83,6 % vs 100 %), в том числе – тяжелых (23,3 % vs 72,5 %) была существенно ниже по сравнению с регистрационным исследованием. Отмена терапии (4,2 % vs 23,5 %), перерывы в лечении (30,1 % vs 68,6 %) и редукция дозы (32,9 % vs 66,7 %) также требовались гораздо реже [24]. С одной стороны, подобные результаты, скорее всего, свидетельствуют о недостатках активного выявления проявлений токсичности у больных, получающих комбинированную таргетную терапию в широкой клинической практике. С другой стороны, более низкая частота активного предъявления жалоб на развитие НЯ, подтверждает приемлемую переносимость ленватиниба с эверолимусом.

Структура явлений токсичности, отмеченных нами, была сходной с данными регистрационного исследования. Профиль токсичности комбинации ленватиниба и эверолимуса оказался предсказуемым и включал НЯ, характерные как для ингибиторов тирозинкиназ

(диарея, АГ, гипотиреоз), так и для блокаторов mTOR (пневмонит, стоматит, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, анемия). В нашей серии наблюдений частота АГ I–II степеней тяжести оказалась несколько выше (45,2 % vs 27,0 %), чем в исследовании 205, в которое не включали пациентов с артериальным давлением выше 150 и 90 мм рт. ст. Также обращает на себя внимание более высокая частота ладонно-подошвенного синдрома в наблюдательной программе (24,7 % vs 8,0 %), что отчасти может быть связано с кумулятивной токсичностью у пациентов, получавших >2 линий предшествующей терапии. У 8,2 % наших пациентов было зарегистрировано повышение уровней трансаминаз сыворотки крови, в том числе III степени тяжести в 1 (1,4 %) случае. В нашей серии наиболее частыми НЯ III степени тяжести являлись диарея и гипертензия, что согласуется с данными исследования 205 [24]. Новых видов токсичности на фоне терапии ленватинибом с эверолимусом не отмечено.

Несмотря на высокую частоту НЯ, 95,8 % пациентов, вошедших в наблюдательное исследование, продолжали лечение, и у 85,1 % из них улучшился соматический статус. Возможно, пристальный мониторинг и своевременная коррекция развивающихся НЯ позволяют длительно проводить терапию в полнодозовом режиме или продолжать лечение с редукцией доз у большинства пациентов. Важность адекватного контроля над НЯ подчеркивает выявленная нами строгая тенденция к улучшению БПВ и ОВ у больных, получавших непрерывную терапию, по сравнению с пациентами, вынужденными сделать перерыв в лечении.

Заключение

По данным российского многоцентрового наблюдательного исследования, назначение комбинации ленватиниба с эверолимусом во 2-й и последующих линиях терапии распространенного ПКР, рефрактерного к антиангиогенному лечению, ассоциировано с высокой эффективностью, предсказуемым спектром НЯ и удовлетворительным профилем безопасности. Медиана БПВ достигла 16,9, ОВ – 20,8 мес. ЧОО на лечение составила 11 %, контроля над опухолью – 93,2 %. НЯ развились у 83,6 % пациентов и достигли III–V степеней тяжести в 23,3 % случаев. Наиболее частыми НЯ III–IV степеней тяжести являлись диарея и АГ. Непереносимая токсичность послужила причиной для отмены комбинированной таргетной терапии в 4,2 %, перерыва в лечении – в 30,1 % и редукции дозы – в 32,9 % случаев. При сопоставлении данных наблюдательной программы с результатами регистрационного исследования отмечается более низкая ЧОО, сопоставимая выживаемость и лучшая переносимость терапии ленватинибом с эверолимусом у неотобранных больных, получающих лечение в широкой клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449–56. DOI: 10.1016/S1473-0163(08)61039-9.
- Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116(18):4256–65. DOI: 10.1002/cncr.25219.
- Ko J.J., Xie W., Kroeger N. et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015;16(3):293–300. DOI: 10.1016/S1473-0163(14)71222-7.
- Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечно-клеточного рака. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018. Том 8. С. 440–446. [Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Practical recommendations for the treatment of renal cell carcinoma. *Malignant tumors: Practical recommendations of RUSSCO #3s2*, 2018. Vol. 8. Pp. 440–446. (In Russ.)].
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer, version 3.2019.
- Escudier B. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019. DOI: 10.1093/annonc/mdz056.
- Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology (EAU), 2018. Pp. 34–40.
- Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- IBM SPSS Statistics. Available at: <http://www.predictive.ru/software/statistics.htm>.
- StatSoft. Available at: <http://statsoft.ru>.
- Инструкция по медицинскому применению препарата ленватиниб. Регистрационный номер ЛП-003398 (с изменениями от 06.12.2016). [Instruction on medical use of lenvatinib. Registration number ЛП-003398 (as amended on 06.12.2016). (In Russ.)].
- Инструкция по медицинскому применению препарата эверолимус. Регистрационный номер ЛП-002288. [Instruction on medical use of everolimus. Registration number ЛП-002288. (In Russ.)].
- Grünwald V., Bavbek S.E. An international expanded-access programme of everolimus: addressing safety and efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma who progress after initial vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy. *EJC* 2012;48(3):324–32.
- Motzer R. ESMO 2012 oral presentation; abstract LBA8_PR.
- 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.
- Rini B.I. Poster presentation at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress. October 19–23, 2018. Munich, Germany. Poster 875P.
- Choueiri T.K., Hessel C., Halabi S. et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer* 2018;94:115–25. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.02.012.
- Mollica V., Di Nunno V., Gatto L. et al. Resistance to systemic agents in renal cell carcinoma predict and overcome genomic strategies adopted by tumor. *Cancers* 2019;11(6):830. DOI: 10.3390/cancers11060830.
- De Lisi D., De Giorgi U., Lolli C. et al. Lenvatinib in the management of metastatic renal cell carcinoma: a promising combination therapy? *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14(4):461–7. DOI: 10.1080/17425255.2018.1455826.
- Boss D.S., Glen H., Beijnen J.H. et al. A phase I study of E7080, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer* 2012;106(10):1598–604. DOI: 10.1038/bjc.2012.154.
- Molina A.M., Hutson T.E., Larkin J. et al. A phase 1b clinical trial of the multi-targeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in combination with everolimus for treatment of metastatic renal cell carcinoma (RCC). *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(1):181–9. DOI: 10.1007/s00280-013-2339-y.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Ren M. et al. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2016;17(1):e4–5. DOI: 10.1016/S1473-0163(15)00543-4.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H. 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;16(15):1473–82. DOI: 10.1016/S1473-0163(15)00290-9.
- Motzer R., Hutson T., Glen H. et al. Randomized phase II, three-arm trial of lenvatinib (LEN), everolimus (EVE), and LEN+EVE in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Poster ASCO, Chicago, IL, 1 June 2015. Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/record/109690/abstract>.

Вклад авторов

М.И. Волкова: разработка дизайна исследования, сбор и анализ данных, написание текста статьи;
 А.М. Абдельгафур, М.Т. Айвазов, З.В. Амоев, К.Г. Бабина, П.С. Борисов, А.А. Воронцова, И.В. Евстигнеева, О.В. Железин, А.С. Калпинский, Е.В. Карабина, Н.В. Кирдакова, Г.П. Колесников, Е.С. Кузьмина, Д.Х. Латипова, Р.В. Леоненков, М.Р. Матуров, А.В. Меских, С.В. Мишугин, Е.Г. Овчинникова, С.А. Проценко, Т.Ю. Семиглазова, Р.В. Смирнов, Е.А. Усынин, М.М. Фаэль, Е.М. Чернякова, И.Э. Шумская: сбор данных;
 О.И. Евсюкова: сбор и анализ данных;
 А.С. Ольшанская: сбор данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

M.I. Volkova: developing the research design, data collection and analysis, article writing;
 A.M. Abdelgafur, M.T. Aivazov, Z.V. Amoev, K.G. Babina, P.S. Borisov, A.A. Vorontsova, I.V. Evstigneeva, O.V. Zhelezin, A.S. Kalpinsky, E.V. Karabina, N.V. Kirdakova, G.P. Kolesnikov, E.S. Kuzmina, D.Kh. Latipova, R.V. Leonenkov, M.R. Maturvov, A.V. Meskikh, S.V. Mishugin, E.G. Ovchinnikova, S.A. Protsenko, T.Yu. Semiglazova, R.V. Smirnov, E.A. Usynin, M.M. Fael, E.M. Cherniakova, I.E. Shumskaya: data collection;
 O.I. Evsyukova: data collection and analysis;
 A.S. Olshanskaya: data collection, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.И. Волкова/M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
А.М. Абдельгафур/A.M. Abdelgafur: <https://orcid.org/0000-0002-8917-5610>
М.Т. Айвазов/M.T. Aivazov: <https://orcid.org/0000-0003-3293-1697>
З.В. Амоев /Z.V. Amoev: <https://orcid.org/0000-0003-3510-4611>
П.С. Борисов/P.S. Borisov: <https://orcid.org/0000-0003-4267-2799>
О.И.Евсюкова/O.I. Evsyukova: <https://orcid.org/0000-0002-3016-6357>
А.С. Калпинский/A.S. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>
Е.В. Карабина/E.V. Karabina: <https://orcid.org/0000-0001-6062-5318>
Н.В. Кирдакова/N.V. Kirdakova: <https://orcid.org/0000-0001-8233-9224>
Г.П. Колесников/G.P. Kolesnikov: <https://orcid.org/0000-0002-1272-9136>
Е.С. Кузьмина/E.S. Kuzmina: <https://orcid.org/0000-0001-8979-2208>
Д.Х. Латипова/D.Kh. Latipova: <https://orcid.org/0000-0002-8906-0370>
Р.В. Леоненков/R.V. Leonenkov: <https://orcid.org/0000-0001-9710-2406>
М.Р. Матуров/M.R. Maturov: <https://orcid.org/0000-0002-2455-9058>
С.В. Мишугин/S.V. Mishugin: <https://orcid.org/0000-0003-2757-1922>
Е.Г. Овчинникова/E.G. Ovchinnikova: <https://orcid.org/0000-0002-9254-8916>
А.С. Ольшанская/A.S. Olshanskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>
Т.Ю. Семиглазова/T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>
И.В. Смирнов/R.V. Smirnov: <https://orcid.org/0000-0002-3728-1796>
Е.А. Усын / E.A. Usynin: <https://orcid.org/0000-0001-7127-0188>
М.М. Фаэль /M.M. Fael : <https://orcid.org/0000-0001-7588-665X>
Е.М. Чернякова/E.M. Cherniakova: <https://orcid.org/0000-0003-0716-8562>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения..

Financing. The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd. The authors bear full responsibility for the content of the article and editorial decisions.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 04.07.2019. Принята к публикации: 08.09.2019.

Article received: 04.07.2019. Accepted for publication: 08.09.2019.