

Современные возможности лечения метастатического почечно-клеточного рака

Б.Я. Алексеев¹, А.Д. Каприн¹, Г.П. Колесников², А.А. Мухомедьярова³, Е.И. Коноплева⁴, А.С. Калпинский³

¹Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, корп. 4;

²ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125130 Москва, Старопетровский проезд, 6;

³Московский 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;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

Контакты: Алексей Сергеевич Калпинский dr.Kalpinskiy@rambler.ru

За последние 10 лет существенно изменились возможности 2-й линии системной терапии метастатического почечно-клеточного рака (мПКР). Стандартным методом лечения пациентов, страдающих мПКР, является таргетная терапия. Выбор препаратов для таких больных остается сложной задачей. При отсутствии надежных прогностических и предикторных биомаркеров специалисты при выборе тактики 2-й линии терапии рака почки могут ориентироваться только на результаты рандомизированных клинических исследований и собственный опыт применения таргетных препаратов в условиях рутинной клинической практики. В статье освещается современное состояние проблемы 2-й линии терапии с появлением 3 новых доступных опций для лечения больных мПКР и представляется успешный клинический случай пациентки, получившей 6 вариантов лекарственной терапии с хорошим эффектом на протяжении 89 мес после установления диагноза.

Ключевые слова: рак почки, леватиниб, метастатический почечно-клеточный рак, таргетная терапия, ингибитор тирозинкиназы

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Колесников Г.П. и др. Современные возможности лечения метастатического почечно-клеточного рака. Онкоурология 2018;14(3):25–36.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-25-36

Currently available treatment options for metastatic renal cell carcinoma

B. Ya. Alekseev¹, A. D. Kaprin¹, G. P. Kolesnikov², A. A. Mukhomed'yarova³, E. I. Konopleva⁴, A. S. Kalpinskiy³

¹N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; Build. 4, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

²Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 6 Staropetrovskiy Proezd, Moscow 125130, Russia;

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

⁴M.V. Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

Over the last 10 years, the capacities of second-line systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) changed significantly. Targeted therapy is a standard treatment for patients with mRCC. However, the choice of therapeutic agents for such patients remains challenging. In the absence of reliable prognostic biomarkers, physicians can use only the results of randomized clinical trials and their own routine experience with targeted drugs when choosing a regimen of second-line therapy. The article discusses the current situation with second-line therapy with the three new options available for patients with mRCC. It also contains a case report, describing our successful experience of treatment a female patient that received 6 variants of chemotherapy with good effect during 89 months after the diagnosis.

Key words: renal cancer, lenvatinib, metastatic renal cell carcinoma, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitor

For citation: Alekseev B. Ya., Kaprin A. D., Kolesnikov G. P. et al. Currently available treatment options for metastatic renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(3):25–36.

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает одно из ведущих мест в мире по заболеваемости среди злокачественных новообразований мочеполовой системы. В 2012 г. зарегистрировано более 337 тыс. первичных больных ПКР и 143 369 пациентов умерли от этого заболевания [1]. В России ПКР занимает 3-е место в мире по заболеваемости среди злокачественных новообразований мочеполовой системы после опухолей предстательной железы и мочевого пузыря. В 2016 г. в России зарегистрировано 23 908 новых случаев заболевания ПКР. По темпам прироста онкологической заболеваемости за последние 10 лет ПКР устойчиво занимает одно из ведущих мест (27,77 %). Однако, несмотря на высокую частоту выявления (61,3 %) локализованного ПКР I–II стадии в России в 2016 г., у 19,9 % больных при первичном обследовании обнаружили отдаленные метастазы ПКР, а у 20–40 % пациентов после радикально выполненного хирургического вмешательства в последующем диагностируют прогрессирование заболевания с появлением метастазов. Таким образом, показатели заболеваемости местно-распространенными и метастатическими формами ПКР в мире и в России остаются высокими [1, 2]. При этом в 2016 г. в России от ПКР умерли 8817 человек, что составило 2,98 % в структуре смертности от злокачественных новообразований, причем в последние 3 года впервые отмечен спад смертности на 11,88 %, который, вероятно, обусловлен ранней диагностикой и улучшением лечения поздних стадий заболевания. Стандартизованный показатель смертности населения России от злокачественных опухолей почки составил 3,34 на 100 тыс. населения [2].

До появления таргетных препаратов варианты системного лечения мПКР были ограничены только цитокриновой терапией с применением интерлейкина 2 и интерферона α (ИФН- α). С открытием патогенетического пути развития ПКР, ассоциированного с геном *VHL* (von Hippel–Lindau), в арсенале онкологов и урологов с 2005 г. появились 12 новых таргетных препаратов, зарегистрированных и разрешенных к применению при мПКР в США, Европе и России: сорафениб (Нексавар®); сунитиниб (Сутент®); бевацизумаб (Авастин®) в комбинации с ИФН- α ; пазопаниб (Вотриент®); темсиролимус (Торизел®); акситиниб (Инлита®); эверолимус (Афинитор®); ленватиниб (Ленвима®); кабозантиниб* (Кометрик®); ниволумаб (Опдиво®); тивозаниб* (Фотивда); ипилимумаб* (Ервой®). Таргетные препараты, блокирующие активность фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и его рецепторов, такие как сорафениб, сунитиниб, бевацизумаб и пазопаниб, продемонстрировали свою эффективность

в лечении мПКР в рандомизированных исследованиях, сравнивающих исследуемый препарат с цитокиновой терапией или плацебо [3–6].

Выбор 1-й линии таргетной терапии для больных мПКР зависит от гистологического типа опухоли и группы прогноза. У 75–80 % пациентов, страдающих ПКР, диагностируют светлоклеточный, у 20–25 % – несветлоклеточный вариант опухоли почки. Рекомендации ведущих онкологических и урологических обществ в 2018 г. в отношении 1-й линии терапии мПКР не изменились. Для лечения больных светлоклеточным ПКР с благоприятным или промежуточным прогнозом существуют 3 варианта терапии: сунитиниб, пазопаниб и бевацизумаб в комбинации с ИФН- α [7–13]. Больным с неблагоприятным прогнозом следует назначать темсиролимус [14, 15].

До недавнего времени стандартом 2-й линии терапии мПКР, резистентного к антиангиогенному лечению, был ингибитор mTOR (mammalian target of rapamycin, мишени рапамицина млекопитающих) эверолимус в дозе 10 мг/сут, продемонстрировавший преимущество в выживаемости без прогрессирования (ВВП) по сравнению с плацебо в рандомизированном исследовании III фазы RECORD-1. Медиана ВВП составила 4,0 мес в группе эверолимуса и 1,9 мес в группе плацебо ($p < 0,001$). Достоверных различий в показателях общей выживаемости (ОВ) не выявлено: медиана ОВ в группе больных, принимавших эверолимус, составила 14,78 мес, в группе плацебо – 14,39 мес ($p = 0,177$). Возможно, это обусловлено перекрестным влиянием, поскольку в группе плацебо 79 (81 %) из 98 пациентов после регистрации прогрессирования заболевания перешли на открытый прием эверолимуса. При проведении подгруппового анализа у пациентов, получавших только 1 линию таргетной терапии ингибиторами VEGF, ВВП составила 5,4 мес. В исследование RECORD-1 включили также пациентов с прогрессированием на нескольких линиях таргетной терапии, получивших эверолимус в качестве 3-й и 4-й линии. К специфическим нежелательным явлениям на фоне терапии эверолимусом относят стоматит, инфекцию, пневмонит и такие лабораторные отклонения, как гипергликемия, гипертриглицеридемия и гиперлипидемия [3–6, 16].

В рандомизированном исследовании III фазы AXIS акситиниб обеспечивал значительно более продолжительную ВВП, чем сорафениб у больных мПКР, ранее получавших терапию 1-й линии. Акситиниб – пероральный селективный ингибитор ангиогенеза 2-го поколения, который блокирует VEGF-1, -2 и -3, рецепторы VEGFR. В рандомизированном исследовании AXIS сорафениб был выбран в качестве

*Препарат не зарегистрирован на территории России.

препарата сравнения, поскольку на момент начала исследования не было другого зарегистрированного препарата 2-й линии терапии мПКР после прогрессирования на ингибиторах VEGF. Медиана ВВП заболевания составила 6,7 мес для пациентов, принимавших акситиниб, по сравнению с 4,7 мес для больных, получавших сорафениб ($p < 0,0001$). Однако различия в ВВП были наибольшими у пациентов, спрессиовавших после терапии цитокинами. ВВП в подгруппе больных, которые спрессиовали на фоне приема сунитиниба и затем получали акситиниб, составила 4,8 мес, а сорафениб — 3,4 мес. Достоверного преимущества у немногочисленных пациентов, которые ранее получили терапию бевацизумабом с интерфероном и темсиrolимусом, акситиниб не продемонстрировал. Показатели ОВ значительно не отличались в группе акситиниба и сорафениба. Акситиниб чаще всего вызывает развитие таких нежелательных явлений, как артериальная гипертензия, диарея, слабость; отмечена возможность кумулятивной токсичности последовательной терапии ингибиторами тирозинкиназ [3–6, 17].

В 2016 г. опубликовали результаты исследований CheckMate-025 и METEOR наряду с данными исследования NOPE 205, что привело к пересмотру международных и национальных рекомендаций по лечению мПКР, снизив уровень доказательности рекомендации применения эверолимуса в монотерапии и внедрив ниволумаб, кабозантиниб* и комбинированную таргетную терапию ленватинибом и эверолимусом в стандарт лечения 2-й линии больных мПКР, резистентных к антиангиогенной терапии [3–6, 18–21].

Иммуноонкологический препарат ниволумаб, ингибирующий T-клеточный рецептор программированной смерти PD-1 (programmed death-1), в рандомизированном исследовании III фазы CheckMate-025 продемонстрировал достоверное увеличение ОВ, лучшее качество жизни, уменьшение количества нежелательных явлений III и IV степеней тяжести по сравнению с эверолимусом у больных, спрессиовавших после нескольких линий VEGF-таргетной терапии. Ниволумаб продемонстрировал более продолжительную ОВ по сравнению с эверолимусом (отношение рисков (ОР) 0,73; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,57–0,93; $p < 0,002$) у пациентов, рефрактерных к VEGF-терапии — 25,0 и 19,6 мес соответственно. Однако значимого влияния на ВВП ниволумаб не показал, медиана ВВП в группе ниволумаба составила 4,6 мес и в группе эверолимуса — 4,4 мес (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,75–1,03; $p = 0,11$). В исследование были включены 15 % пациентов с неблагоприятным прогнозом по критериям Memorial Sloan Kettering Cancer Center

(MSKCC) и больные, которые имели прогрессирование после нескольких линий VEGF-таргетной терапии, что делает возможным более широкое применение ниволумаба. Специфичными для ниволумаба нежелательными явлениями были слабость, диарея и аутоиммунные реакции (пневмонит, гипотиреоз и др.) [18].

Кабозантиниб является еще одним таргетным препаратом, блокирующим тирозинкиназы cMET, AXL и VEGF. В исследование III фазы METEOR мультикиназный ингибитор кабозантиниб сравнивали с эверолимусом в дозе 10 мг/сут у пациентов с мПКР, имевших прогрессирование заболевания после 1 или более проведенных линий таргетной терапии VEGF. Кабозантиниб продемонстрировал убедительное достоверное увеличение ВВП по сравнению с эверолимусом (ОР 0,58; 95 % ДИ 0,45–0,75; $p < 0,001$). Медиана ВВП в группе кабозантиниба составила 7,4 мес (95 % ДИ 5,6–9,1) по сравнению с 3,8 мес (95 % ДИ 3,7–5,4) в группе пациентов, получавших эверолимус. В исследование включили 658 больных, однако ВВП оценивали у 375 пациентов. В исследовании принимали участие 16 % пациентов с неблагоприятным прогнозом по критериям MSKCC. Медиана ОВ также оказалась достоверно больше (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,53–0,83, $p = 0,0003$) в группе кабозантиниба и составила 21,4 мес (95 % ДИ 18,7 – не достигнута (НД)), а в группе эверолимуса — 16,5 мес (95 % ДИ 14,7–18,8). Спектр нежелательных явлений на фоне терапии кабозантинибом характерен для ингибиторов тирозинкиназ. Нежелательные явления III или IV степени тяжести зарегистрировали у 74 % пациентов, получавших кабозантиниб, и у 65 % больных, принимавших эверолимус, причем около 60 % пациентов, получавших кабозантиниб, потребовалось уменьшить дозу препарата в связи развитием нежелательных явлений. Доля больных, прекративших лечение в связи с выраженной токсичностью, достоверно не отличалась в обеих группах [19].

Ленватиниб с эверолимусом — первая на сегодняшний день комбинация, зарегистрированная для лечения рефрактерного мПКР. Ленватиниб — мультикиназный ингибитор рецепторов фактора роста фибробластов 1–4 (fibroblast growth factor receptor 1–4, FGFR 1–4), VEGFR 1–3, рецепторов тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR), а также рецепторов RET и KIT, обеспечивающий выраженное противоопухолевое действие за счет комплексной блокады неоангиогенеза и позволяющий преодолеть резистентность опухоли к анти-VEGF-таргетным препаратам. Предполагаемыми механизмами взаимодействия ленватиниба

*Препарат не зарегистрирован на территории России.

с ингибитором mTOR эверолимусом являются усиление блока VEGF- и FGF-опосредованного ангиогенеза, а также синергизм в отношении блокады пути внутриклеточной передачи сигнала mTOR [20, 21].

Комбинация ленватиниба с эверолимусом была одобрена к использованию во 2-й линии лечения распространенного рака почки на основании результатов завершеного рандомизированного исследования II фазы NOPE 205, включившего 153 больных светлоклеточным мПКР, спродессировавших после 1-й линии антиангиогенной терапии. Пациентов рандомизировали в 3 лечебные группы в соотношении 1:1:1, в которых назначали: ленватиниб в дозе 24 мг/сут ($n = 52$), эверолимус в дозе 10 мг/сут ($n = 50$) и ленватиниб 18 мг/сут + эверолимус 5 мг/сут ($n = 51$) для непрерывного перорального приема в течение 28-дневного цикла до прогрессирования заболевания или развития серьезных нежелательных явлений. Характеристики пациентов в целом были сопоставимы во всех группах лечения, за исключением нескольких больных с количеством метастазов ≥ 3 и доли пациентов, получавших сунитиниб

в различных группах (табл. 1). Первичный анализ результатов исследования провели в июне 2014 г., на тот момент зарегистрировали 71 завершеное событие, у 83 пациентов отмечено прогрессирование заболевания, 23 больных по-прежнему получали лечение, 47 пациентов прекратили лечение, главным образом из-за нежелательных явлений ($n = 25$) или клинической прогрессии ($n = 12$). Токсичность комбинации ленватиниб + эверолимус была ожидаемо выше. Наиболее распространенными нежелательными явлениями III степени тяжести в группе ленватиниб + эверолимус явились диарея, усталость, астения и артериальная гипертензия, в группе ленватиниба – протеинурия, гипертензия и диарея, в группе эверолимуса – анемия, диспноэ, гиперглицеридемия и гипергликемия (табл. 2, 3). Нежелательные явления III степени тяжести и выше встречали у 23 (45 %) пациентов в группе ленватиниб + эверолимус, у 23 (44 %) в группе ленватиниба и 19 (38 %) в группе эверолимуса [20, 21].

Комбинация препаратов ленватиниб + эверолимус достоверно увеличила ВВП по сравнению с эверолимусом

Таблица 1. Характеристика больных

Table 1. Patient characteristics

Показатель Parameter	Ленватиниб + эверолимус ($n = 51$) Lenvatinib + everolimus ($n = 51$)	Ленватиниб ($n = 52$) Lenvatinib ($n = 52$)	Эверолимус ($n = 50$) Everolimus ($n = 50$)
Возраст (диапазон), лет Age (range), years	61 (44–79)	64 (41–79)	59 (37–77)
Пол, n : Gender, n :			
мужской male	69	75	76
женский female	31	25	24
Функциональный статус по шкале ECOG, % ECOG performance status, %			
0	53	56	56
1	47	44	44
Группа риска по критериям MSKCC, % Risk group according to the MSKCC criteria, %			
благоприятный favorable	24	21	24
промежуточный intermediate	37	35	38
неблагоприятный poor	39	44	38
Группа риска по Heng, % Risk group according to Heng, %			
благоприятный favorable	16	14	18
промежуточный intermediate	64	64	58
неблагоприятный poor	20	23	24

Показатель Parameter	Ленватиниб + эверолимус (n = 51) Lenvatinib + everolimus (n = 51)	Ленватиниб (n = 52) Lenvatinib (n = 52)	Эверолимус (n = 50) Everolimus (n = 50)
Количество метастазов, % Number of metastases, %			
1	35	17	10
2	29	29	30
≥3	35	54	60
Локализация метастазов, % Location of metastases, %			
костная ткань bone tissue	24	25	32
печень liver	20	27	26
легкие lungs	53	67	70
лимфатические узлы lymph nodes	49	60	66
Предшествующая таргетная терапия, % Previous targeted therapy, %			
акситиниб axitinib	2	4	0
бевацизумаб bevacizumab	0	2	8
пазопаниб pazopanib	18	25	26
сорафениб sorafenib	2	0	4
сунитиниб sunitinib	71	67	56
тивозаниб tivozanib	6	2	4
другое other	2	0	2

Примечание. MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

Note. MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

сом в монорежиме (ОР 0,40; 95 % ДИ 0,24–0,68; $p = 0,0005$). Медиана ВВП составила 14,6 мес (95 % ДИ 5,9–20,1) в группе комбинации препаратов ленватиниб + эверолимус и 5,5 мес (95 % ДИ 3,5–7,1) в группе монотерапии эверолимусом. В группе пациентов, получавших ленватиниб в монорежиме, ВВП также была достоверно выше и составила 7,4 мес (95 % ДИ 5,6–10,2) при сравнении с эверолимусом (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,38–0,98; $p = 0,048$). При сравнении групп комбинации и ленватиниба в монорежиме ВВП достоверно не различалась (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,39–1,10; $p = 0,12$). Частота объективных ответов в группе комбинации препаратов ленватиниб + эверолимус оказалась наибольшей в исследовании и составила 43 % (22 из 51 пациента), в группе эверолимуса – 6 % (3 из 50 пациентов) (ОР 7,2; 95 % ДИ 2,3–22,5; $p < 0,0001$), в группе ленватиниба – 27 % (14 из 52 пациентов) (ОР 1,6; 95 % ДИ 0,9–2,8;

$p = 0,10$); ленватиниб против эверолимуса (ОР 4,5; 95 % ДИ 1,4–14,7; $p = 0,0067$), при этом медиана времени до достижения объективного ответа на лечение при использовании комбинации составила 1,9 мес. Медиана продолжительности объективного ответа составила 13 мес (95 % ДИ 3,7–НД) в группе комбинации препаратов, в группе ленватиниба – 7,5 мес (95 % ДИ 3,8–НД) и в группе эверолимуса – 8,5 мес (95 % ДИ 7,5–9,4). Медиана продолжительности лечения в группе комбинации ленватиниб + эверолимус составила 7,6 мес (0,7–22,6), в группе ленватиниба 7,4 мес (0,1–23,0) и в группе эверолимуса – 4,1 мес (0,3–20,1). Уменьшение дозы препарата потребовалось 36 (71 %) больным группы комбинированного лечения и 32 (62 %) больным группы ленватиниба [20, 21].

По данным обновленного анализа на июль 2015 г. у больных, получивших комбинацию препаратов,

Таблица 2. Профиль нежелательных явлений всех степеней тяжести, n (%)

Table 2. Spectrum of adverse events of various severity, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Ленватиниб + эверолимус (n = 51) Lenvatinib + everolimus (n = 51)	Ленватиниб (n = 52) Lenvatinib (n = 52)	Эверолимус (n = 50) Everolimus (n = 50)
Диарея Diarrhea	43 (85)	37 (72)	17 (34)
Снижение аппетита Decreased appetite	26 (51)	30 (58)	9 (18)
Утомляемость/астения Fatigue/asthenia	24 (59)	20 (50)	16 (38)
Рвота Vomiting	23 (45)	20 (39)	5 (10)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	21 (41)	25 (48)	5 (10)
Тошнота Nausea	21 (41)	32 (62)	8 (16)
Кашель Cough	19 (37)	9 (17)	15 (30)
Гипертриглицеридемия Hypertriglyceridemia	18 (35)	7 (14)	12 (24)
Гиперхолестеринемия Hypercholesterolemia	17 (33)	6 (12)	8 (16)
Снижение массы тела Weight loss	16 (31)	25 (48)	4 (8)
Стоматит Stomatitis	15 (29)	13 (25)	21 (42)
Периферические отеки Peripheral edema	14 (27)	8 (15)	9 (18)
Артралгия Arthralgia	12 (24)	13 (25)	7 (14)
Одышка Shortness of breath	12 (24)	11 (21)	11 (22)
Гипотиреоз Hypothyroidism	12 (24)	19 (37)	1 (2)
Протеинурия Proteinuria	11 (22)	16 (31)	7 (14)
Гипертермия Hyperthermia	11 (22)	5 (10)	5 (10)
Боль в спине Back pain	10 (20)	11 (21)	7 (14)
Дисфония Dysphonia	10 (20)	19 (37)	2 (4)

отмечалась тенденция к увеличению ОВ. Медиана ОВ в группе ленватиниб + эверолимус составила 25,5 мес (ОР 0,59 (0,36–0,97); 95 % ДИ 16,4–32,1; $p = 0,065$), в группе ленватиниба – 19,1 мес (ОР 0,75

(0,47–1,20); 95 % ДИ 13,6–26,2) и в группе эверолимуса – 15,4 мес (95 % ДИ 11,8–20,6). Также наблюдалась тенденция к увеличению ОВ в группе ленватиниб + эверолимус по сравнению

Таблица 3. Нежелательные явления, связанные с лечением, %

Table 3. Treatment-related adverse events, %

Нежелательное явление Adverse event	Ленватиниб + эверолимус (n = 51) Lenvatinib + everolimus (n = 51)			Ленватиниб (n = 52) Lenvatinib (n = 52)			Эверолимус (n = 50) Everolimus (n = 50)		
	I–II степени тяжести Grade I–II	III степень тяжести Grade III	IV степень тяжести Grade IV	I–II степени тяжести Grade I–II	III степень тяжести Grade III	IV степень тяжести Grade IV	I–II степени тяжести Grade I–II	III степень тяжести Grade III	IV степень тяжести Grade IV
Все нежелательные явления All adverse event	28	57	14	15	73	6	46	42	8
Диарея Diarrhea	65	20	0	60	12	0	32	2	0
Снижение аппетита Decreased appetite	45	6	0	54	4	0	18	0	0
Утомляемость/астения Fatigue/asthenia	45	14	0	42	8	0	36	0	2
Рвота Vomiting	37	8	0	35	4	0	10	0	0
Тошнота Nausea	35	6	0	54	8	0	16	0	0
Кашель Cough	37	0	0	15	2	0	30	0	0
Гиперхолестеринемия Hypercholesterolemia	31	2	0	10	0	2	16	0	0
Снижение массы тела Weight loss	29	2	0	42	6	0	8	0	0
Стоматит Stomatitis	29	0	0	23	2	0	40	2	0
Гипертриглицеридемия Hypertriglyceridemia	27	8	0	10	4	0	16	8	0
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	27	14	0	31	17	0	8	2	0
Периферические отеки Peripheral edema	27	0	0	15	0	0	18	0	0

с эверолимусом в монорежиме (ОР 0,59 (0,36–0,97); $p = 0,065$) [22].

Таким образом, согласно результатам исследования NOPE 205 в группе больных мПКР, получивших комбинацию препаратов ленватиниб + эверолимус в качестве терапии 2-й линии, продемонстрировано преимущество ВБП по сравнению с эверолимусом в монорежиме вне зависимости от группы риска по критериям MSKCC, первоначального размера опухоли или локализации метастазов. Профиль безопасности для комбинации ленватиниб + эверолимус соответствовал уже известному для каждого препарата в отдельности

профилю побочных эффектов; новые нежелательные явления не зарегистрированы. Как и ожидалось, частота хорошо известных нежелательных явлений при терапии ингибиторами VEGF, таких как утомляемость, артериальная гипертензия, диарея и протеинурия, была выше в группах пациентов, получавших ленватиниб. Наиболее частыми побочными эффектами при применении комбинированной терапии были диарея, снижение аппетита и утомляемость [20, 22].

В настоящее время не выделено никаких надежных прогностических и предикторных биомаркеров, которые могли бы предсказывать эффективность таргетных

препаратов для 2-й и последующих линий лечения ПКР. Разочаровывает отсутствие данных прямого сравнения акситиниба, кабозантиниба*, лenvатиниба и ниволумаба и, как следствие, нет однозначных рекомендаций о правильной последовательности назначения данных вариантов лечения в качестве 2-й линии терапии мПКР. Специалисты в принятии решения по тактике лечения пациентов с мПКР могут руководствоваться только данными рандомизированных клинических исследований. Хорошая переносимость, продолжительный ответ и медленное прогрессирование на фоне 1-й линии таргетной терапии определяют группу пациентов, которые могут получить наибольший выигрыш от продолжения ангиогенной блокады во 2-й линии лечения мПКР, но первичная рефрактерность ограничивает принятие решения по применению антиангиогенных препаратов во 2-й линии терапии мПКР. Последующие исследования, направленные на поиск прогностических факторов, возможно, позволят более определенно высказаться об оптимальной последовательности назначения таргетных препаратов во 2-й и последующих линиях терапии мПКР [23].

Представляем клинический случай применения комбинации лenvатиниба с эверолимусом у пациентки с мПКР в условиях рутинной клинической практики.

Клинический случай

Пациентка Б., 1952 года рождения, в 2006 г. с жалобами на боли в поясничной области справа обратилась в поликлинику по месту жительства. При обследовании в правой почке выявили опухолевое образование размером до 8 см, по поводу чего 03.02.2006 пациентке выполнили хирургическое лечение в объеме: нефрэктомия справа, забрюшинная лимфаденэктомия. При плановом гистологическом исследовании диагностировали светлоклеточный ПКР без выхода за пределы капсулы, в одном из удаленных регионарных лимфатических узлов – метастаз рака аналогичного строения. Таким образом, больной установили клинический диагноз: рак правой почки III стадии, pT2aN1M0.

Пациентка находилась под динамическим наблюдением в течение 3,5 года, до октября 2010 г., когда у нее по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявили метастазы в печени, единственной левой почке, надпочечнике и поджелудочной железе (рис. 1). В связи с распространенностью и нерезектабельностью опухолевого процесса больной назначили таргетную терапию 1-й линии. Согласно критериям MSKCC пациентка относилась к группе благоприятного прогноза. В течение 28 мес, с октября 2010 г. по февраль 2013 г., она получала таргетную терапию акситинибом в рамках международного клинического исследования.

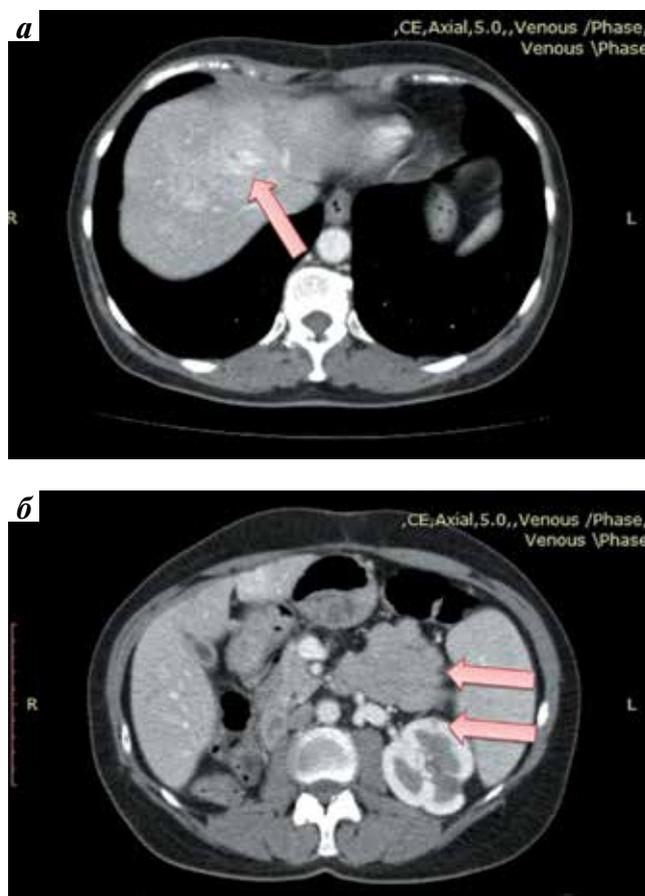


Рис. 1. Компьютерная томография больной Б. перед началом таргетной терапии 1-й линии акситинибом. Стрелками показаны метастазы в печени (а), единственной левой почке, надпочечнике и поджелудочной железе (б)

Fig. 1. Computed tomography scan of patient B. before the initiation of first-line targeted therapy with axitinib. Metastases to the liver (a), and pancreas (b) are indicated by arrows

Наилучшим зарегистрированным ответом согласно критериям RECIST v1.1 была стабилизация опухолевого процесса. На фоне терапии акситинибом у пациентки выявили нежелательные явления, связанные с лечением: слабость II степени тяжести, диарею II степени, артериальную гипертензию II степени, по поводу чего ей назначили антигипертензивные препараты, проводили регулярный контроль анализа крови (общий и биохимический, уровни тиреотропного гормона, гормонов Т3 и Т4) и мочи, а также корректировку диеты.

В феврале 2013 г. по данным планового обследования выявлено прогрессирование опухолевого процесса – увеличение измеряемых очагов и появление новых очагов в печени. С марта 2013 г. в качестве препарата 2-й линии таргетной терапии пациентке назначили эверолимус в стандартной дозе 10 мг/сут. Наилучшим зарегистрированным ответом согласно критериям RECIST

*Препарат не зарегистрирован на территории России.

в 1.1 была стабилизация опухолевого процесса. Терапию эверолимусом пациентка переносила относительно удовлетворительно. Регистрировали большое количество нежелательных явлений, связанных с лечением, среди которых сохранялись слабость II степени и артериальная гипертензия II степени, появились анемия II–III степени, пневмонит I–II степени, тромбоцитопения II–III степени, гипертриглицеридемия I–II степени, гипергликемия I–II степени, гиперхолестеринемия I–II степени, ладонно-подошвенный синдром I–II степени, стоматит I–II степени, по поводу чего больной проводили регулярный контроль анализа крови (общий и биохимический, уровни тиреотропного гормона, гормонов Т3 и Т4) и мочи, назначали симптоматическую терапию, антигипертензивную терапию, антианемическую терапию внутривенными препаратами железа и эритропоэтинов, а также терапию статинами, корректировку диеты и антибактериальную терапию пневмонита в комплексе с терапией глюкокортикостероидными гормонами с положительным эффектом. При комплексном контрольном обследовании в апреле 2015 г. по данным МСКТ 3 областей с контрастированием через 25 мес терапии эверолимусом выявлено прогрессирование опухолевого процесса с увеличением измеряемых очагов и появлением новых очагов в печени и легких. Вследствие этого эверолимус отменили и назначили таргетный препарат сорафениб в стандартной дозе 800 мг/сут.

Терапия сорафенибом сопровождалась плохой переносимостью и неэффективностью. Прогрессирование заболевания зарегистрировали уже через 3 мес лечения, причем прогрессирование было не только радиологическое, но и симптоматическое. При комплексном контрольном обследовании в августе 2015 г. по данным МСКТ 3 областей с контрастированием выявлено прогрессирование опухолевого процесса с увеличением измеряемых очагов и появлением новых очагов в печени и легких, появлением гидроторакса, потребовавшим неоднократных плевральных пункций и проведение торакоцентеза с внутривенной фотодинамической терапией 10.08.2015 (рис. 2). Терапию сорафенибом пациентка переносила удовлетворительно, регистрировали небольшое количество нежелательных явлений, связанных с лечением, среди которых сохранялись слабость II степени и артериальная гипертензия II степени, анемия II степени, тромбоцитопения II степени, ладонно-подошвенный синдром I–II степени, появилась сыпь I–II степени, по поводу чего больная получала регулярное лечение и профилактические меры.

С августа 2015 г. пациентка начала 4-ю линию таргетной терапии препаратом сунитиниб в стандартном режиме: 50 мг в день, 4 нед лечения и 2 нед перерыв. В феврале 2016 г. при остеосцинтиграфии костей скелета выявили множественное поражение костей скелета, по поводу чего пациентке назначили золедроновую кислоту, витамин D и препараты кальция в стандартном

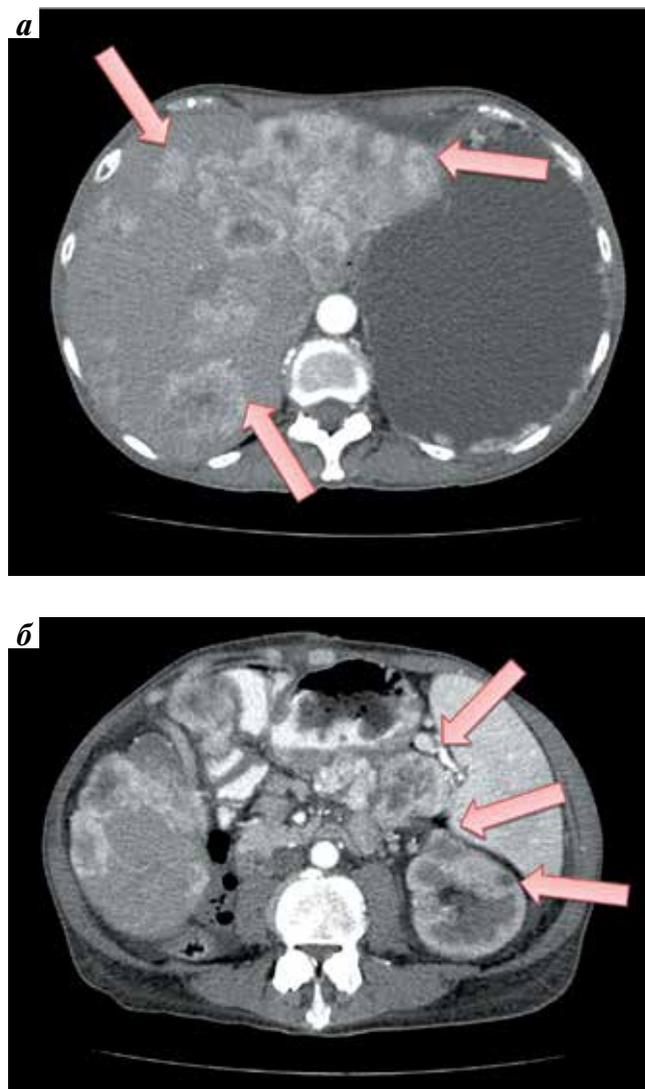


Рис. 2. Компьютерная томография больной Б. перед началом таргетной терапии 4-й линии сунитинибом после прогрессирования на фоне терапии сорафенибом: стрелками показаны метастазы в печени (а), единственной левой почке, надпочечнике и поджелудочной железе (б)
Fig. 2. Computed tomography scan of patient B. before the initiation of four-line targeted therapy with sunitinib after disease progression during sorafenib therapy: metastases to the liver (a), sole left kidney, and pancreas (b) are indicated by arrows

режиме, однако выявленные очаги не были расценены как истинное прогрессирование заболевания в связи с отсутствием данных предыдущих исследований при прогрессировании на фоне сорафениба. Пациентка продолжала принимать сунитиниб с положительной динамикой и стабилизацией опухолевого процесса согласно критериям RECIST v 1.1. В мае 2016 г. в связи с жалобами на головные боли больной была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга, по данным которой выявлено метастатическое поражение левой затылочной доли головного мозга, по поводу чего в июне 2016 г. выполнено удаление метастаза головного мозга.

Терапию сунитинибом возобновили в связи с продолжающимся уменьшением очагов в легких и печени. В сентябре 2016 г. при контрольной магнитно-резонансной томографии головного мозга диагностировали новый очаг в головном мозге, в связи с чем пациентке выполнили стереотаксическую лучевую терапию в октябре 2016 г. В итоге с августа 2015 г. по декабрь 2016 г. в течение 16 мес больная получала терапию сунитинибом со смешанным ответом и удовлетворительной переносимостью. Зарегистрировали небольшое количество нежелательных явлений, связанных с лечением, среди которых сохранялись слабость II степени, артериальная гипертензия II степени, анемия I степени, появился стоматит I степени.

В связи с прогрессированием заболевания, проявившимся в виде нового метастаза в головном мозге и стабилизации остальных очагов в легких и печени, с декабря 2016 г. пациентка получала иммуноонкологическую терапию ниволумабом в стандартном режиме: доза 3 мг/кг внутривенно каждые 2 нед. В январе 2017 г. по поводу метастаза в головном мозге пациентке выполнили стереотаксическую лучевую терапию. На фоне применения ниволумаба у больной была хорошая переносимость лечения, все отмеченные ранее нежелательные явления от использования таргетных препаратов разрешились, единственным побочным эффектом терапии ниволумабом, зарегистрированным в процессе терапии, стал гипотиреоз, по поводу чего пациентка была консультирована эндокринологом и ей была назначена заместительная гормональная терапия L-тироксинном.

По данным планового обследования, в июне 2017 г. выявлены прогрессирование опухолевого процесса с увеличением измеряемых очагов и появление новых очагов в печени и легких с болевым синдромом в области печени, в связи с чем пациентке назначили комбинацию таргетных препаратов леватиниба в дозе 18 мг/сут и эверолимуса в дозе 5 мг/сут, которую пациентка получала с хорошим эффектом до марта 2018 г. со стабилизацией процесса согласно критериям RECIST v1.1. Динамика очагов на фоне лечения составила –20 % по сравнению с исходным размером суммы таргетных очагов (рис. 3). Однако на рис. 3 заметно, что изменился не только размер измеряемых очагов в печени, но и их консистенция — появились участки некроза в центре почти всех очагов в печени и легких. Больная отметила улучшение соматического состояния с исчезновением болей в печени уже через 2 нед. Пациентке отменили опиоидные анальгетики. В марте 2018 г. больная стала отмечать эпизоды гипертермии до 39 °С, по поводу чего была комплексно обследована. Диагностирован гнойный плеврит, по поводу чего пациентка была госпитализирована в торакальное отделение городской больницы, где ей проводили антибактериальную консервативную терапию, без эффекта. В марте 2018 г. пациентка умерла, предположи-

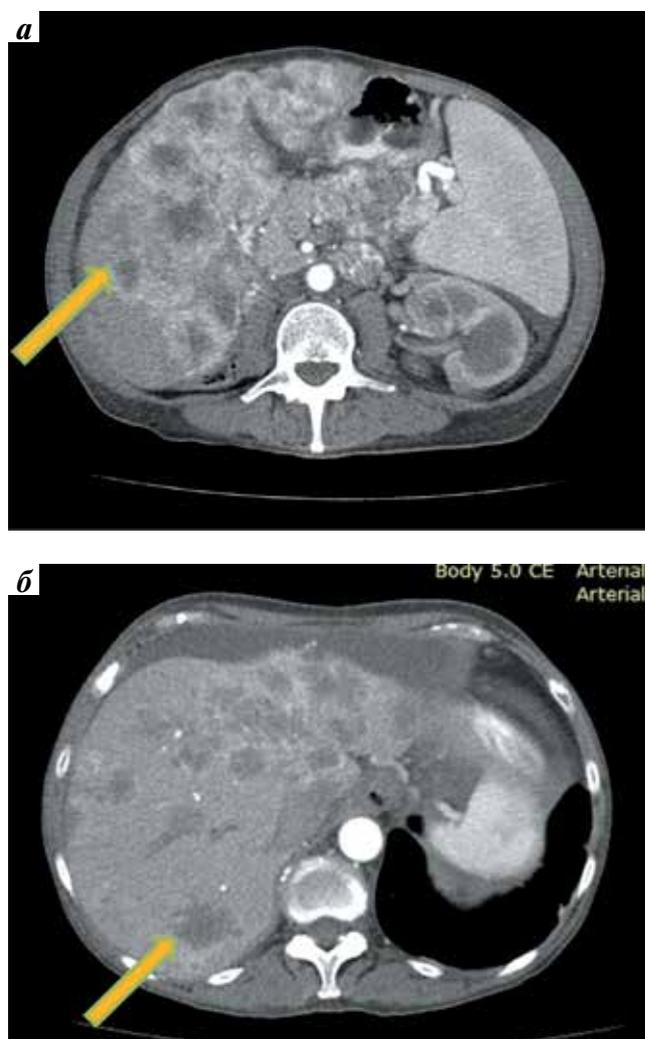


Рис. 3. Компьютерная томография больной Б. после прогрессирования на фоне лечения сорафенибом в 3-й линии (а) и на фоне таргетной терапии леватинибом в комбинации с эверолимусом (б) в 6-й линии лекарственной терапии

Fig. 3. Computed tomography scan of patient B. after disease progression during third-line therapy with sorafenib (a) and during sixth-line targeted therapy with lenvatinib combined with everolimus (b)

тельно, на фоне сепсиса и декомпенсации сердечной недостаточности.

Таким образом, комбинация леватиниба с эверолимусом в качестве 5-й линии таргетной терапии или 6-й линии лекарственной терапии мПКР дала нашей пациентке 9 мес ВВП с удовлетворительным качеством жизни. Из нежелательных явлений, связанных с лечением, отмечены слабость II степени, диарея II степени, артериальная гипертензия II степени и снижение массы тела I степени, по поводу чего больная получала корректирующую терапию с положительным эффектом. В связи со снижением массы тела и диареей пациентке снизили дозу леватиниба с 18 до 10 мг/сут, что привело к разрешению диареи и улучшению качества жизни. Таким образом, больная получила 6 линий

лекарственной терапии с хорошим эффектом на протяжении 89 мес после установления диагноза мПКР, а ОВ после установления диагноза местно-распространенного рака почки составила 144 мес.

В клинической практике у больных мПКР, резистентным к предшествующему антиангиогенному лечению, комбинированная таргетная терапия ленва-

тинибом с эверолимусом оказывает значимый объективный противоопухолевый ответ, при этом удовлетворительно переносится. Необходимо дальнейшее изучение комбинации в клинической практике для улучшения контроля нежелательных явлений и адекватной интерпретации изменений радиологической картины опухолевых очагов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- International Agency for Research on Cancer. The GLOBOCAN project: cancer incidence and mortality worldwide in 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
- Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2016. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2016. 250 p. (In Russ.)].
- Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K. et al. EAU Guidelines on renal cell carcinoma. Available at: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.
- National Comprehensive Cancer Network, Inc. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Kidney Cancer. V.4.2018. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf April 23, 2018.
- 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): 58–68. DOI: 10.1093/annonc/mdw328. PMID: 27664262.
- Клинические рекомендации по лечению рака паренхимы почки у взрослых Министерства здравоохранения Российской Федерации, версия 2017 г. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/87>. [Clinical guidelines for the treatment of cancer of the renal parenchyma in adults, Ministry of Health of the Russian Federation, 2017. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/87>. (In Russ.)].
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115–24. DOI: 10.1056/NEJMoa065044. PMID: 17215529.
- Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9764. PMID: 20100962.
- Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370(9605):2103–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61904-7. PMID: 18156031.
- Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Phase III trial bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2137–43. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.5561. PMID: 20368558.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon-alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3584–90. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.1293. PMID: 19487381.
- Escudier B., Bellmunt J., Negrier S. et al. Phase III trial bevacizumab plus interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final results of overall survival. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2144–50. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7849. PMID: 20368553.
- Sternberg C.N., Hawkins R.E., Wagstaff J. et al. A randomized, double-blind, phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1287–96. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.010. PMID: 23321547.
- Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271–81.
- Negrier S. Temsirolimus in metastatic renal cell carcinoma. *Ann Onc* 2008;19(8): 1369–70.
- 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/S0140-6736(08)61039-9. PMID: 18653228.
- Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9. PMID: 22056247.
- Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab versus Everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665. PMID: 26406148.
- Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus Everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1814–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1510016. PMID: 26406150.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Лenvима. РУ № ЛП 003398. Дата регистрации 29.12.2015 (с изменениями от 06.12.2016). [Medication package insert for Lenvima. RU No. LP 003398. Registration date 29.12.2015 (amended 06.12.2016). (In Russ.)].
- 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/S1470-2045(15)00290-9. PMID: 26482279.
- 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/S1470-2045(15)00543-4. PMID: 26758760.
- Grande E., Martínez-Sáez O., Gajate-Borau P., Alonso-Gordoa T. Translating new data to the daily practice in second line treatment of renal cell carcinoma: The role of tumor growth rate. *World J Clin Oncol* 2017;8(2):100–5. DOI: 10.5306/wjco.v8.i2.100. PMID: 28439491.

Вклад авторов

Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
Г.П. Колесников: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
А.А. Мухомедьярова, А.С. Калпинский: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
Е.И. Коноплева: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

V.Ya. Alekseev, A.D. Kaprin: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
G.P. Kolesnikov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;
A.A. Mukhomed'yarova, A.S. Kalpinskiy: article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
E.I. Konopleva: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

Б.Я. Алексеев/V.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
А.Д. Каприн/A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>
А.С. Калпинский/A.S. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>

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. This work was supported by Eisai Co., Ltd. The authors are fully responsible for the content of the manuscript and editorial decisions.

Информированное согласие. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 18.07.2018. Принята к публикации: 19.09.2018.

Article received: 18.07.2018. Accepted for publication: 19.09.2018.