

Первый опыт применения комбинации лenvатиниба и эверолимуса при распространенном почечно-клеточном раке, резистентном к антиангиогенной терапии, в широкой клинической практике России

М.И. Волкова, О.И. Евсюкова, А.С. Ольшанская, В.Б. Матвеев

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

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Цель исследования – предварительная оценка безопасности, переносимости и эффективности комбинации лenvатиниба и эверолимуса у неотобранных больных, получающих лечение в широкой клинической практике.

Материалы и методы. В исследование включены 19 больных верифицированным распространенным раком почки, получавших комбинированную таргетную терапию лenvатинибом и эверолимусом в стандартном режиме. Медиана возраста – 55 лет (23–73 года). Соматический статус по шкале ECOG PS 0–1 был у 11 (57,9 %), ECOG 2–4 – у 8 (42,1 %) пациентов. До начала комбинированной таргетной терапии к группе хорошего прогноза по критериям IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium) отнесены 4 (21,1 %), промежуточного – 10 (52,6 %) и плохого – 5 (26,3 %) пациентов. У 18 (94,7 %) больных имелись множественные метастазы, у 17 (89,5 %) – поражение более одного органа, у 6 (37,6 %) – метастазы в печень. Ранее все пациенты получали 1–4 линии таргетной терапии (≥ 2 – 12 (63,1 %) больных). Медиана наблюдения составила 5 мес (2–10 мес).

Результаты. Лечение продолжают 12 (63,2 %), завершили терапию 7 (36,8 %) пациентов (из-за прогрессирования – 4 (21,1 %), токсичности – 2 (10,5 %), смерть от другой причины – 1 (5,3 %)). Медиана продолжительности завершённой терапии не достигнута, среднее время лечения – 5,1 мес (1,9–11,2 мес). Нежелательные явления зарегистрированы у 17 (89,5 %) пациентов (III степени – 3 (15,8 %), IV степени – 0, V степени – 1 (5,3 %)). Наиболее частые нежелательные явления – диарея (68,4 %), стоматит (57,9 %), артериальная гипертензия (42,1 %) и снижение массы тела (47,4 %). Редукция дозы лenvатиниба потребовалась в 5 (26,3 %), эверолимуса – в 0 случаях. Перерыв в терапии лenvатинибом был необходим 5 (26,3 %), эверолимусом – 1 (5,3 %) пациенту. Максимальный ответ расценен как частичный в 1 (5,3 %), стабилизация – в 18 (94,7 %) случаях. Частота объективных ответов – 5,3 %, контроля за опухолью – 100 %. Медиана времени до ответа – 2 мес (2–4 мес). Уменьшение измеряемых опухолевых очагов отмечено у 12 (63,2 %) пациентов (в среднем на 17 % (3–40 %)), отсутствие динамики – у 8 (42,1 %), увеличение – у 1 (5,3 %) пациента. При недостаточном для анализа выживаемости сроке наблюдения медианы общей и беспрогрессивной выживаемости не достигнуты. Пятимесячная общая и беспрогрессивная выживаемость составила 76,1 и 87,4 % соответственно. Через 2 мес после начала комбинированной таргетной терапии улучшение соматического статуса отмечено у 11 (57,9 %), стабилизация – у 6 (31,6 %), ухудшение – у 2 (10,5 %) пациентов.

Заключение. У неотобранных больных распространенным раком почки, резистентным к предшествующему антиангиогенному лечению, комбинированная таргетная терапия оказывает выраженное противоопухолевое действие, удовлетворительно переносится и улучшает соматический статус большинства пациентов.

Ключевые слова: метастатический рак почки, комбинация лenvатиниба с эверолимусом, 2-я линия таргетной терапии

Для цитирования: Волкова М.И., Евсюкова О.И., Ольшанская А.С., Матвеев В.Б. Первый опыт применения комбинации лenvатиниба и эверолимуса при распространенном почечно-клеточном раке, резистентном к антиангиогенной терапии, в широкой клинической практике России. Онкоурология 2018;14(1):76–86.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-76-86

Lenvatinib in combination with everolimus in metastatic renal cell carcinoma resistant to antiangiogenic targeted therapy: an initial Russian experience

M.I. Volkova, O.I. Evsyukova, A.S. Olshanskaya, V.B. Matveev

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

Objective: a preliminary assessment of safety, tolerability, and efficacy of lenvatinib in combination with everolimus in unselected patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) resistant to antiangiogenic targeted therapy.

Materials and methods. We analyzed medical data of 19 consecutive mRCC patients received lenvatinib in combination with everolimus following antiangiogenic targeted therapy failure. Median age was 55 (23–73) years. ECOG PS 0–1 was in 11 (57.9 %), ECOG 2–4 – in 8

(42.1 %) cases. Four (21.1 %) patients were distributed into the good, 10 (52.6 %) – into the intermediate, and 5 (26.3 %) – into the poor IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium) prognostic group. Multiple metastases were diagnosed in 18 (94.7 %), multiple metastatic sites – in 17 (89.5 %), liver metastases – in 6 (37.6 %) cases. All the patients were previously treated with 1–4 lines of therapy (≥ 2 – 12 (63.1 %)). Median follow-up was 5 (2–10) months.

Results. By the time of the analysis 12 (63.2 %) patients are being treated, 7 (36.8 %) – completed combined treatment (due to RCC progression – 4 (21.1 %), toxicity – 2 (10.5 %), death from unrelated reason – 1 (5.3 %)). Median time of completed therapy was not reached, mean treatment time was 5.1 (1.9–11.2) months. Adverse events were registered in 17 (89.5 %) patients (grade III – 3 (15.8 %), grade IV – 0, grade V – 1 (5.3 %)). The most common adverse events were diarrhea (68.4 %), stomatitis (57.9 %), hypertension (42.1 %), and weight loss (47.4 %). Lenvatinib or everolimus dose reduction was demanded in 5 (26.3 %) and 0, therapy interruption – in 5 (26.3 %) and 1 (5.3 %) patient respectively. Maximal response was assessed as partial in 1 (5.3 %) and stabilization – in 18 (94.7 %) cases. Decline of metastases size was registered in 12 (63.2 %) (median – 17 % (3–40 %)), stabilization – in 8 (42.1 %), enlargement – in 1 (5.3 %) patient. Median time to maximal response was 2 (2–4) months. Five-months overall and progression-free survival rates were 76.1 and 87.4 % respectively. Following 2 cycles of combined therapy ECOG PS improved in 11 (57.9 %), stabilized – in 6 (31.6 %), worsened – in 2 (10.5 %) patients.

Conclusion. Our preliminary data have confirmed antitumor activity and showed acceptable tolerability of lenvatinib in combination with everolimus in unselected patients with mRCC resistant to antiangiogenic targeted therapy.

Key words: metastatic renal cell carcinoma, lenvatinib in combination with everolimus, second-line targeted therapy

For citation: Volkova M.I., Evsyukova O.I., Olshanskaya A.S., Matveev V.B. Lenvatinib in combination with everolimus in metastatic renal cell carcinoma resistant to antiangiogenic targeted therapy: an initial Russian experience. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):76–86.

Стандартным подходом к лечению распространенного рака почки является назначение таргетной терапии. В рандомизированных исследованиях II–III фаз при почечно-клеточном раке доказана эффективность 10 препаратов, которые относятся к 3 фармакологическим группам: антиангиогенные препараты (бевацизумаб, сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, акситиниб, кабозантиниб, лenvатиниб), ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) (темсиролимус, эверолимус) и ингибиторы рецептора программируемой клеточной смерти 1-го типа (PD-1) (ниволумаб). Выбор препарата определяется индивидуально в зависимости от гистологического варианта опухоли, группы прогноза, а также числа линий и вида предшествующего лечения [1]. У большинства больных опухоли исходно чувствительны к антиангиогенному лечению, однако через 8–11 мес развивается рефрактерность к проводимой терапии [2–5]. До недавнего времени во 2-й линии лечения после антиангиогенных препаратов применялась монотерапия ингибиторами mTOR (эверолимус), анти-PD-1 терапия (ниволумаб), а также повторное назначение агентов с более высоким аффинитетом к рецепторам ростовых факторов в монорежиме (акситиниб и не зарегистрированный в России кабозантиниб). Завершенное в 2015 г. рандомизированное исследование II фазы 205 продемонстрировало убедительное преимущество комбинации мультитикиназного ингибитора лenvатиниба с ингибитором mTOR эверолимусом перед монотерапией данными препаратами в отношении общей, беспрогрессивной выживаемости и частоты объективных ответов. При этом комбинированная таргетная терапия оказалась ассоциирована с приемлемой, но, тем не менее, высокой (71 %) частотой нежелательных явлений

III–IV степени тяжести [6]. Результаты исследования 205 позволили зарегистрировать комбинированную таргетную терапию как 2-ю линию лечения резистентного распространенного рака почки, однако необходимо подтверждение безопасности, переносимости и эффективности комбинации лenvатиниба и эверолимуса у неотобранных больных, получающих лечение в реальной клинической практике. Данная работа отражает первые результаты использования данной комбинации у небольшой российской когорты неотобранных пациентов.

Материалы и методы

В исследование последовательно включены медицинские данные 19 больных распространенным раком почки, получавших комбинированную таргетную терапию лenvатинибом и эверолимусом в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 23.10.2016 по 25.11.2017. Медиана возраста – 55 лет (23–73 года). Соотношение мужчин и женщин – 2,2:1. На момент начала комбинированной таргетной терапии 11 (57,9 %) больных имели удовлетворительный соматический статус (ECOG PS 0–1), у 8 (42,1 %) пациентов общее состояние соответствовало ECOG PS 2–4. У 3 (15,8 %) больных до лечения имелась кахексия. Во всех наблюдениях был верифицирован почечно-клеточный рак (светлоклеточный – 18 (94,7 %), в том числе с саркомоподобным компонентом в ≥ 10 % опухолевой ткани – 1 (5,3 %); хромофобный – 1 (5,3 %)). Хирургическое лечение ранее получали 17 (89,5 %) пациентов: в 17 (89,5 %) случаях была выполнена нефрэктомия, 5 (26,3 %) больным производилось удаление метастазов почечно-клеточного рака разных локализаций. У большинства пациентов

имелись синхронные (68,4 %), множественные (94,7 %) метастазы более чем одной локализации (89,5 %). Чаще всего диагностировались метастазы в легкие (94,7 %), внутригрудные (47,4 %) и забрюшинные (42,1 %) лимфатические узлы, кости (36,8 %) и печень (37,6 %). В когорту исследования вошли 6 (37,6 %) больных с местным рецидивом рака почки, ранее оперированных в других лечебных учреждениях, и 1 (5,3 %) пациент с метастазом в головной мозг. Другими локализациями выявленных метастазов являлись: плевра с формированием метаста-

тического плеврита (26,3 %), надпочечник (21,1 %), поджелудочная железа (15,8 %), контралатеральная почка (5,3 %), лимфатические узлы шеи (5,3 %) и мягкие ткани (5,3 %). У всех пациентов имелись измеряемые опухолевые очаги. До начала комбинированной терапии проводилась повторная оценка группы прогноза по критериям IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium): к группе хорошего прогноза отнесены 4 (21,1 %), промежуточного – 10 (52,6 %) и плохого – 5 (26,3 %) пациентов (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика больных

Table 1. Patient characteristics

Характеристика Characteristic	n	%
Пол: Sex:		
мужской male	13	68,4
женский female	6	31,6
ECOG:		
0	7	36,8
1	4	21,1
2	3	15,8
3	4	21,1
4	1	5,3
Вариант почечно-клеточного рака: Type of renal cell carcinoma:		
светлоклеточный clear cell	18	94,7
хромофобный chromophobe	1	5,3
саркомоподобный компонент ≥10 % sarcoma-like component ≥10 %	1	5,3
Удаление первичной опухоли Resection of the primary tumor	17	89,5
Удаление метастазов Resection of metastases	5	26,3
Время появления метастазов: Metastases development:		
синхронные synchronous	13	68,4
метахронные metachronous	6	31,6
Количество метастазов: Number of metastases:		
солитарные solitary	1	5,3
множественные multiple	18	94,7
Количество локализаций метастазов: Number of metastatic sites:		
поражение 1 органа 1 metastatic site	2	10,5
поражение >1 органа >1 metastatic site	17	89,5

Характеристика Characteristic	n	%
Метастазы: Metastases:		
в легкие lungs	18	94,7
лимфатические узлы внутригрудные intrathoracic lymph nodes	9	47,4
лимфатические узлы забрюшинные retroperitoneal lymph nodes	8	42,1
кости bones	7	36,8
печень liver	6	37,6
местный рецидив local recurrence	6	37,6
плевра/метастатический плеврит pleura/metastatic pleuritis	5	26,3
надпочечник adrenal gland	4	21,1
поджелудочную железу pancreas	3	15,8
почку контралатеральную contralateral kidney	1	5,3
лимфатические узлы шейные neck lymph nodes	1	5,3
мягкие ткани soft tissue	1	5,3
головной мозг brain	1	5,3
Группы прогноза по критериям IMDC: IMDC prognostic group:		
хороший прогноз favorable prognostic group	4	21,1
промежуточный прогноз intermediate prognostic group	10	52,6
плохой прогноз poor prognostic group	5	26,3

Примечание. IMDC – International Metastatic Renal Cancer Database Consortium.

Note. IMDC stands for the International Metastatic Renal Cancer Database Consortium.

Ранее все пациенты получали от 1 до 4 линий таргетной терапии; большинству (63,1 %) больных было проведено 2 и более линий лекарственного лечения. Во всех случаях использовались антиангиогенные препараты, 6 (31,6 %) пациентов получали ингибиторы mTOR, а 3 (15,8 %) больных – ингибитор PD-1. Контроль за опухолью (сумма объективных ответов и стабилизаций) на фоне предшествующего лечения был достигнут в 89,5 % наблюдений, однако медиана длительности 1-й и 2-й линий терапии была невелика (7 и 5 мес соответственно). Тяжелая токсичность предшествующего лечения была зарегистрирована у 4 (21,1 %) пациентов и послужила причиной отмены терапии в 3 (15,8 %) случаях. У 16 (84,2 %) больных лечение было завершено из-за прогрессирования рака почки (табл. 2).

Все 19 пациентов начали получать комбинированную таргетную терапию в стандартном режиме: ленаватиниб 18 мг/сут, эверолимус 5 мг/сут, однако 18 (94,7 %) больных со 2-го цикла терапии принимали эверолимус в дозе 10 мг через сутки в связи с отсутствием эверолимуса в дозировке 5 мг [7]. Коррекция режима терапии производилась согласно инструкциям к препаратам.

Одному (5,3 %) больному во время проведения таргетной комбинированной терапии выполнено радиохирургическое лечение метастаза в головной мозг.

Каждые 2 мес всем больным проводилось контрольное обследование, включавшее опрос, осмотр, биохимический и общий анализы крови, компьютерную томографию груди, живота, таза. Семи пациентам с метастазами в кости также выполнялось скенирование костей, другим больным радиоизотопная диагностика костных метастазов проводилась по клиническим показаниям. Медиана наблюдения составила 5 мес (2–10 мес).

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 по критериям Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) v1.1 [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 считался любой неблагоприятный симптом, заболевание, а также увеличение интенсивности ранее имевшихся симптомов, возникшие после начала терапии. Степень тяжести нежелательных явлений оценивалась согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 [9].

Таблица 2. Предшествующее лечение

Table 2. Previous treatment

Характеристика Characteristic	n	%
Количество линий предшествующей терапии: Number of previous therapy lines:		
1	7	36,9
2	5	26,3
3	4	21,1
4	3	15,8
Применявшиеся препараты: Therapeutic agents:		
анти-VEGF anti-VEGF	19	100
анти-mTOR Anti-mTOR	6	31,6
анти-PD-1 Anti-PD-1	3	15,8
Максимальный ответ на предшествующее лечение: Maximal response to previous treatment:		
частичный partial	6	31,6
стабилизация stabilization	11	57,9
прогрессирование progression	2	10,5
Медиана длительности терапии 1–4 линий (диапазон), мес: Median duration of the 1–4 therapy lines (range), months:		
1-я линия 1 st line	7 (1–32)	
2-я линия 2 nd line	5 (2–32)	
3-я линия 3 rd line	8 (2–25)	
4-я линия 4 th line	3 (3–10)	
Причина отмены предшествующей терапии: Reason for cancellation of previous therapy:		
прогрессирование progression	16	84,2
непереносимая токсичность intolerable toxicity	3	15,8
Токсичность предшествующей терапии III–IV степени Grade III–IV toxicity of previous therapy	4	21,1

Примечание. VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; mTOR – мишень рапамицина млекопитающих; PD-1 – рецептор программируемой клеточной смерти 1-го типа.
Note. VEGF stands for vascular endothelial growth factor; mTOR – mammalian target of rapamycin; PD-1 – programmed cell death protein 1.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании коммерчески доступного блока статистических программ. Общую и беспрогрессивную выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера.

Результаты

К моменту анализа данных лечение продолжают 12 (63,2 %), завершили терапию 7 (36,8 %) из 19 пациентов. У 4 (21,1 %) больных зарегистрировано прогрессирование. У 2 (10,5 %) пациентов развились непереносимые явления токсичности. Четверо (21,1 %) больных умерли (2 (10,5 %) от рака почки, 1 (5,3 %) от нежелательных явлений V степени тяжести, 1 (5,3 %) от причин, не связанных с раком почки и последствиями его лечения). Медиана продолжительности завершённой комбинированной таргетной терапии не достигнута, среднее время лечения равнялось 5,1 мес (1,9–11,2 мес). Медиана количества завершённых циклов терапии в группе составила 4 (2–10).

Редукция дозы ленватиниба потребовалась в 5 (26,3 %) случаях из-за нежелательных явлений III степени тяжести (2 (10,5 %)) или II степени тяжести при индивидуальной плохой переносимости проявлений токсичности (3 (15,8 %)); у 4 (21,1 %) пациентов доза ленватиниба была снижена на 1 уровень, до 14 мг/сут, у 1 (5,3 %) больного – на 2 уровня, до 10 мг/сут. Редукция дозы эверолимуса не потребовалась ни в одном наблюдении.

Перерыв в терапии ленватинибом в течение 5–7 сут был необходим 5 (26,3 %) пациентам: 3 (15,8 %) больным с нежелательными явлениями III степени тяжести, 1 (5,3 %) пациенту на период проведения радиохирургического лечения метастаза в головной мозг и 1 (5,3 %) больному в связи с обострением хронического холецистита, купированного консервативно. Перерыв терапии эверолимусом в течение 5 сут был сделан у 1 пациентки с развитием акнеформной сыпи на фоне лечения. В 2 (10,5 %) случаях комбинированная терапия была отменена из-за токсичности: 1 пациенту с тяжелым пульмонитом и 1 больной с артериальной гипертензией, отказавшейся принимать препараты для коррекции данного нежелательного явления.

Нежелательные явления были зарегистрированы у 17 (89,5 %) пациентов, достигли III степени тяжести у 3 (15,8 %) больных и в большинстве случаев хорошо поддавались коррекции. Осложнений IV степени тяжести не отмечено. Единственным осложнением V степени тяжести являлся пульмонит (1 (5,3 %)).

Наиболее частыми нежелательными явлениями, развившимися на фоне комбинированной терапии, являлись диарея (13 (68,4 %)), стоматит (11 (57,9 %)), артериальная гипертензия (8 (42,1 %)) и снижение

массы тела (9 (47,4 %)). Помимо этого были зарегистрированы кожная токсичность (5 (26,3 %)), гипотиреоз (3 (15,8 %)) и пульмонит (1 (5,3 %)). Среди лабораторных отклонений отмечены: анемия (3 (15,8 %)), гиперхолестеринемия (2 (10,5 %)), гипергликемия (1 (5,3 %)) и элевация уровней трансаминаз сыворотки крови (1 (5,3 %)) (табл. 3).

Диарея у большинства (11 (57,9 %)) пациентов имела I–II степени тяжести и достигла III степени тяжести у 2 (10,5 %) больных, ранее имевших симптомы тяжелой диареи на фоне предшествующего антиангиогенного лечения. У пациентов с диареей III степени тяжести был сделан перерыв в терапии ленватинибом с последующим возобновлением лечения в сниженной на 1 уровень дозе. В связи с быстрым нарастанием степени тяжести диареи после возобновления терапии 1 пациенту доза ленватиниба была снижена на 2 уровня. Для коррекции диареи использовали диету, лоперамид и пробиотики.

Симптомы стоматита (11 (57,9 %)) были характерны для проявлений токсичности эверолимуса, имели I–II степени тяжести у всех пациентов и не требовали лечения.

У 9 (47,4 %) больных отмечено снижение массы тела, в среднем, на 6,7 % (3–19 %) от исходной на фоне подтвержденного противоопухолевого эффекта комбинированной таргетной терапии. Во всех случаях снижение массы тела сопутствовало диарее. Помимо назначения антидиарейных препаратов, при клинически значимом уменьшении массы тела у больных с исходно сниженным индексом массы тела назначали высококалорийное питание и медроксипрогестерон ацетат.

Артериальная гипертензия развилась у 8 (42,1 %) больных, ранее имевших повышение артериального давления на фоне проводившейся антиангиогенной терапии. В большинстве (7 (36,9 %)) наблюдений артериальная гипертензия имела I–II степени тяжести и поддавалась коррекции. Целевые значения артериального давления не были достигнуты только у 1 больной, отказавшейся от назначенной гипотензивной терапии.

Прогрессирование гипотиреоза отмечено у 3 (15,8 %) пациентов со скорректированным исходным снижением функции щитовидной железы, развившимся на фоне предшествующей антиангиогенной терапии, и являлось показанием к увеличению дозы L-тироксина.

Проявлениями кожной токсичности были ладонно-подошвенный синдром (3 (15,8 %)) и сыпь у 2 (10,5 %) пациентов.

Все лабораторные отклонения имели I степень тяжести и коррекции не требовали.

Единственным летальным осложнением являлся пульмонит с присоединившейся пневмонией, развившийся на фоне 3-го цикла комбинированной

Таблица 3. Нежелательные явления на фоне комбинированной таргетной терапии, n (%)

Table 3. Adverse events during combination targeted therapy, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Всех степеней All grades	I–II степени Grade I–II	III–IV степени Grade III–IV
Все All	17 (89,5)	15 (78,9)	2 (10,6)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	8 (42,1)	7 (36,9)	1 (5,3)
Диарея Diarrhea	13 (68,4)	11 (57,9)	2 (10,5)
Кожная токсичность Skin toxicity	5 (26,3)	5 (26,3)	0
Стоматит Stomatitis	11 (57,9)	11 (57,9)	0
Гипотиреоз Hypothyroidism	3 (15,8)	3 (15,8)	0
Снижение массы тела Weight loss	9 (47,4)	9 (47,4)	0
Пневмонит, пневмония Pneumonitis, pneumonia	1 (5,3)	0	1 (5,3)*
Анемия Anemia	3 (15,8)	3 (15,8)	0
Гипергликемия Hyperglycemia	1 (5,3)	1 (5,3)	0
Гиперхолестеринемия Hypercholesterolemia	2 (10,5)	2 (10,5)	0
Увеличение уровней трансаминаз Elevated transaminase levels	1 (5,3)	1 (5,3)	0

*У степени тяжести.

*Severity grade V.

таргетной терапии у пациента с метастазами в легкие, плевру и уменьшением опухолевых очагов на фоне лечения. Клиническими проявлениями пневмонита были одышка и сухой кашель, не сопровождавшиеся лейкоцитозом. При компьютерной томографии выявлено диффузное снижение прозрачности и инфильтрация легочной ткани (рис. 1). Больному был отменен эверолимус, назначен преднизолон в дозе 40 мг/сут. Одышка нарастала, появилась гипертермия, лейкоцитоз, по данным компьютерной томографии появились признаки пневмонии. Больному был отменен ленватиниб, назначена антибактериальная, антимикотическая терапия. Несмотря на проводимое лечение, состояние пациента прогрессивно ухудшалось, что потребовало проведения интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких, без эффекта. Аутопсия подтвердила наличие пневмонита и бактериальной пневмонии на фоне некроза метастазов в легкие и, частично, на плевре.

Ответ на лечение оценен у всех пациентов. По критериям RECIST максимальный ответ расценен как частичный в 1 (5,3 %), стабилизация – в 18 (94,7 %) случаях; полных эффектов не зарегистрировано. Частота объективных ответов – 5,3 %, контроля за опухолью – 100 %. Медиана времени до максимального ответа составила 2 мес (2–4 мес).

Уменьшение измеряемых опухолевых очагов отмечено у 12 из 19 больных, включая 6 пациентов с местным рецидивом рака почки, в среднем на 17 % (3–40 %); отсутствие динамики имело место в 8 случаях, у 1 пациента опухолевые очаги увеличились на 10 %. При компьютерной томографии у всех больных с висцеральными метастазами зарегистрировано появление очагов распада в отдельных опухолевых узлах и резкое снижение интенсивности их контрастирования (рис. 2, 3).

Отмечены особенности ответа на лечение со стороны неизмеряемых очагов. У всех 5 пациентов

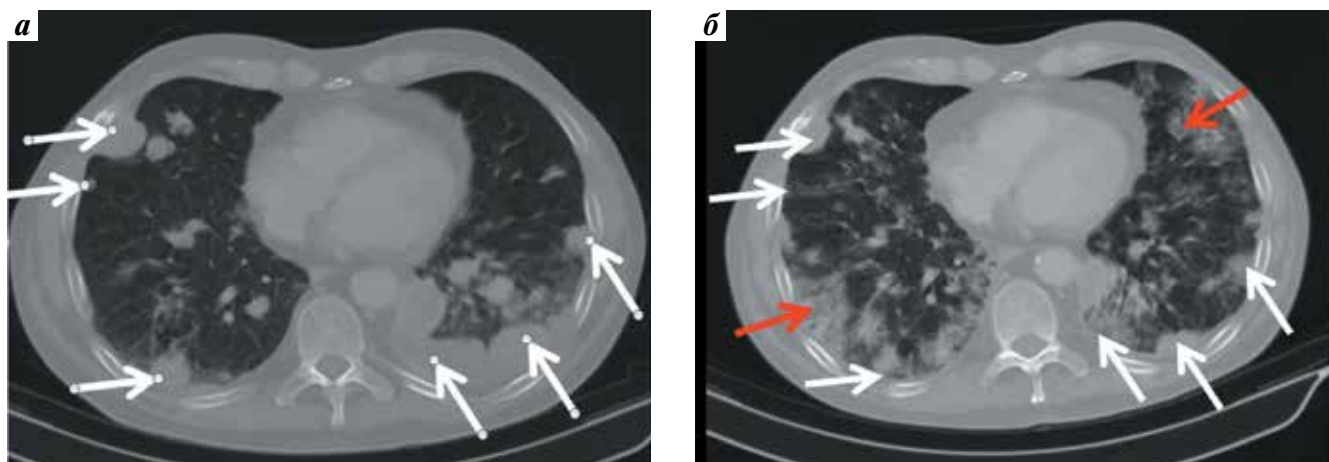


Рис. 1. Уменьшение метастазов в легкие, плевру, развитие пульмонита на фоне комбинированной таргетной терапии (больной Б., компьютерная томография груди с контрастированием до и после 2 циклов комбинированной таргетной терапии): а – множественные метастазы в легкие, плевру (белые стрелки); б – уменьшение метастазов в легкие, плевру (белые стрелки), появление диффузного снижения прозрачности и инфильтрации легочной ткани как проявлений анти-mTOR-ассоциированного пульмонита (красные стрелки)

Fig. 1. Decreased lung, pleura metastases, pneumonitis during combination targeted therapy (male patient B., contrast-enhanced computed tomography of the chest before and after 2 cycles of combination targeted therapy): а – multiple metastases in lungs, pleura (white arrows); б – decreased metastases in lungs, pleura (white arrows), decreased diffuse opacity and lung tissue infiltration as a manifestation of anti-mTOR-associated pneumonitis (red arrows)

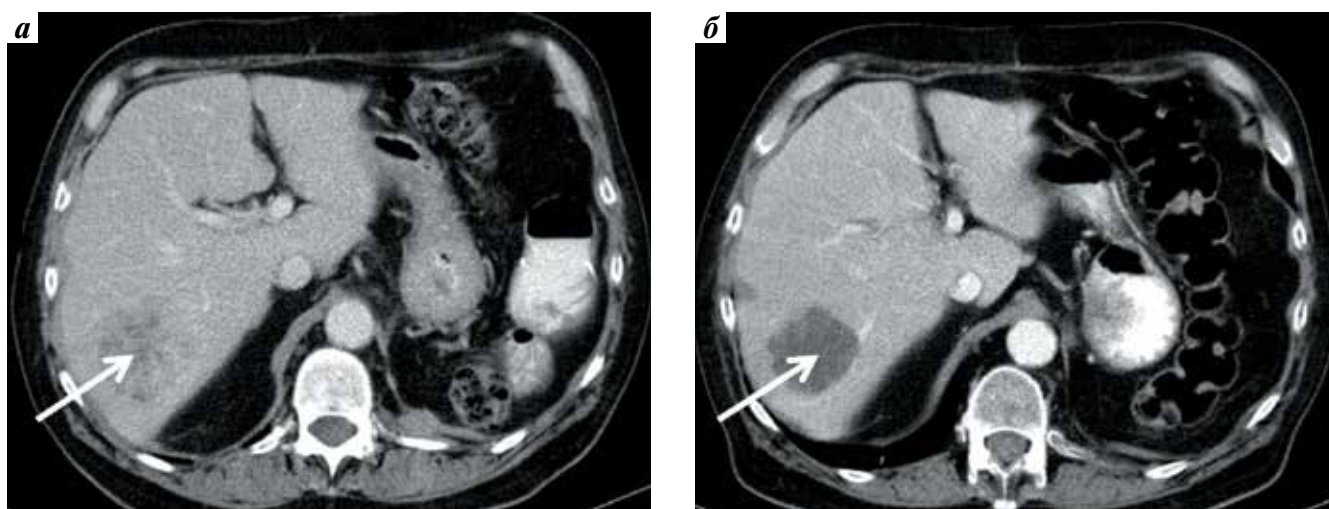


Рис. 2. Изменения размеров и структуры метастазов в печени на фоне комбинированной таргетной терапии (больной А., компьютерная томография живота с контрастированием до и после 2 циклов комбинированной таргетной терапии): а – метастаз в 6–7 сегментах печени размером 62 × 58 мм, с нечеткими контурами, накапливающий контрастный препарат (белая стрелка); б – уменьшение метастаза в 6–7 сегментах печени до размера 50 × 47 мм, резкое снижение плотности и интенсивности контрастирования как проявление некроза (белая стрелка)

Fig. 2. Changes in size and structure of liver metastases during combination targeted therapy (male patient A., contrast-enhanced computed tomography of the abdominal organs before and after 2 cycles of combination targeted therapy): а – metastasis in the liver segments 6–7 of 62 × 58 mm, with blurred margins accumulating the contrast agent (white arrow); б – decrease in the size of metastasis in the liver segments 6–7 to 50 × 47 mm, significant decrease in contrast density and intensity as a manifestation of necrosis (white arrow)

с метастатическим плевритом отмечено значительное уменьшение объема плеврального выпота (рис. 4). Из 3 больных, которым до начала лечения требовалось постоянное выполнение плевральных пункций, 2 перестали нуждаться в эвакуации плеврального выпота, у 1 частота плевральных пункций уменьшилась.

У 3 больных с массивным мягкотканым компонентом метастазов в тела позвонков отмечено исчезновение мягкотканного компонента опухоли

в течение первых 2 циклов комбинированной таргетной терапии. Для предотвращения развития патологических переломов выполнена чрескожная вертебропластика.

У 1 пациента с перибронхиальным инфильтративным ростом верифицированных метастазов почечно-клеточного рака, сузивших правый главный бронх до 1 мм с развитием ателектаза легкого, через 2 нед после начала лечения отмечено увеличение диаметра

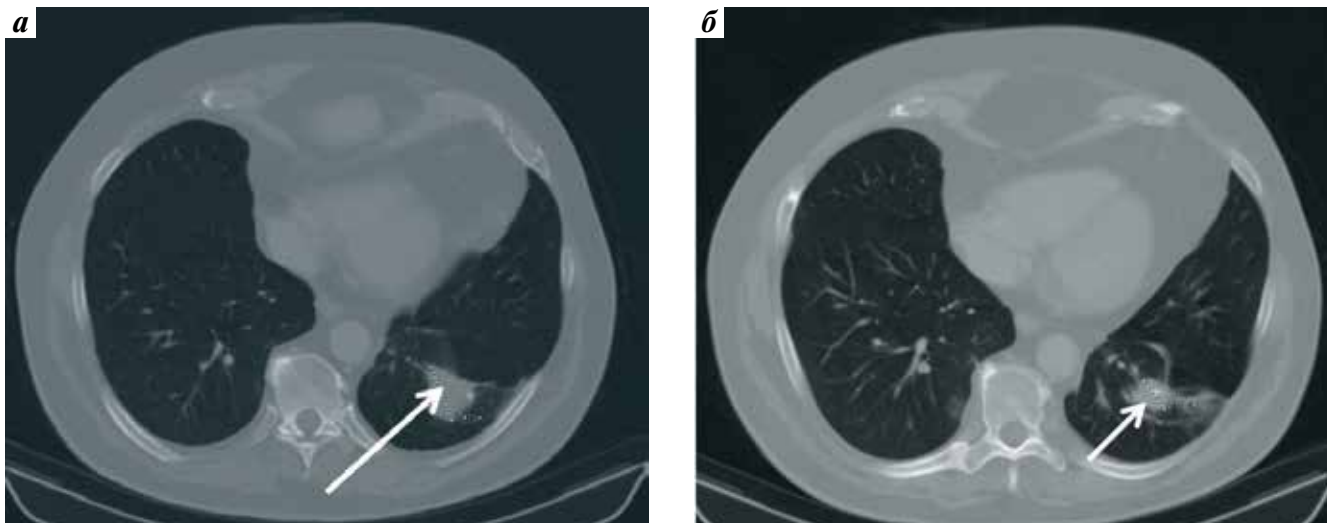


Рис. 3. Уменьшение размеров легочного метастаза на фоне комбинированной таргетной терапии (больной В., компьютерная томография груди до и после 2 циклов комбинированной таргетной терапии): а – метастаз в нижней доле левого легкого размером 33 × 35 мм, с нечеткими контурами (белая стрелка); б – уменьшение метастаза в нижней доле левого легкого до размера 20 × 15 мм (белая стрелка)

Fig. 3. Decreased lung metastasis during combination targeted therapy (male patient V., computed tomography of the chest before and after 2 cycles of combination targeted therapy): а – metastasis in the lower lobe of the left lung of 33 × 35 mm, with blurred margins (white arrow); б – decreased size of metastasis in the lower lobe of the left lung to 20 × 15 mm (white arrow)

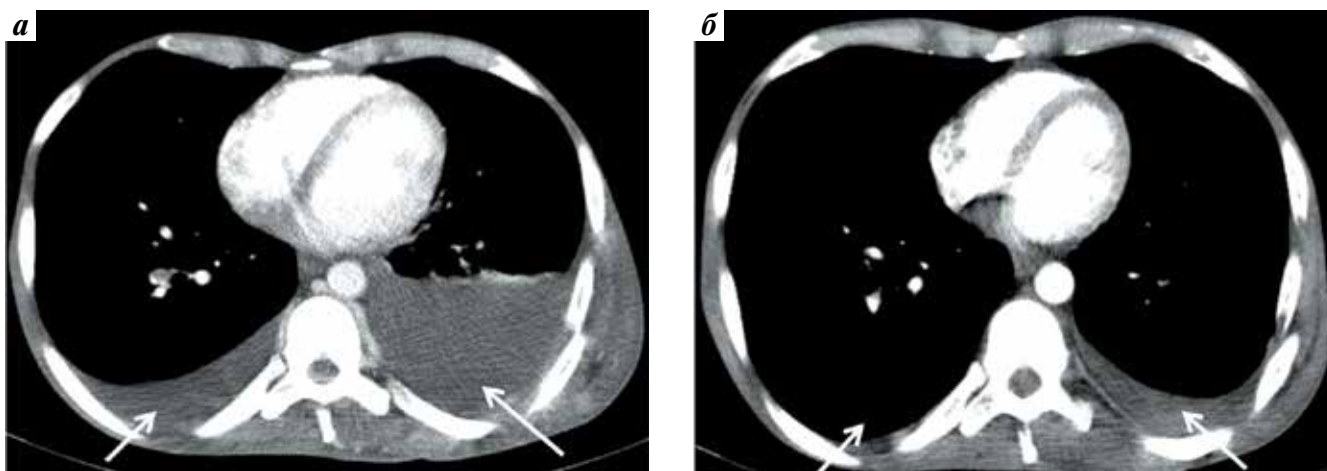


Рис. 4. Уменьшение объема плеврального выпота на фоне комбинированной таргетной терапии (больной С., компьютерная томография груди с внутривенным контрастированием до и после 2 циклов комбинированной таргетной терапии): а – двусторонний плевральный выпот (белые стрелки); б – резкое уменьшение объема плеврального выпота слева, исчезновение плеврального выпота справа (белые стрелки)

Fig. 4. Decreased volume of pleural effusion during combination targeted therapy (male patient S., intravenous contrast-enhanced computed tomography of the chest before and after 2 cycles of combination targeted therapy): а – bilateral pleural effusion (white arrows); б – significant decrease of pleural effusion on the left, disappearance of pleural effusion on the right (white arrows)

бронха до 9 мм и самостоятельное восстановление воздушности легочной ткани.

При недостаточном для анализа выживаемости сроке наблюдения медианы общей и беспрогрессивной выживаемости не достигнуты. Пятимесячная общая и беспрогрессивная выживаемость составила 76,1 и 87,4 % соответственно.

Через 2 мес после начала комбинированной таргетной терапии улучшение соматического статуса отмечено у 11 (57,9 %), стабилизация – у 6 (31,6 %), ухудшение – у 2 (10,5 %) пациентов.

Обсуждение

Ленватиниб с эверолимусом – первая комбинация, зарегистрированная для лечения рефрактерного почечно-клеточного рака. Ленватиниб – мультики-нальный ингибитор рецепторов фактора роста фибробластов 1–4 (FGFR 1–4), фактора роста эндотелия сосудов 1–3 (VEGFR 1–3), рецепторов тромбоцитарного фактора роста альфа (PDGFR-альфа), а также рецепторов RET и KIT, обеспечивающий выраженное противоопухолевое действие за счет комплексной блокады неоангиогенеза, позволяя преодолеть

резистентность опухоли к анти-VEGF-препаратам. Предполагаемыми механизмами взаимодействия ленватиниба с ингибитором mTOR эверолимусом являются усиление блока VEGF-опосредованного и FGF-опосредованного ангиогенеза, а также синергизм в отношении блокады пути внутриклеточной передачи сигнала mTOR-S6K-S6 [10].

Комбинация ленватиниба с эверолимусом была разрешена к использованию во 2-й линии лечения распространенного рака почки на основании результатов завершеного рандомизированного исследования II фазы 205, включившего 153 больных светлоклеточным почечно-клеточным раком, прогрессирующим на фоне 1-й линии антиангиогенной терапии. Около половины пациентов имели соматический статус ECOG 1, а 44 % больных относились к группе плохого прогноза. Множественные метастазы были диагностированы в 79 % наблюдений, поражение печени было у 24 % больных. Пациентов рандомизировали в 3 лечебные группы, в которых назначались: ленватиниб 24 мг/сут ($n = 52$), эверолимус 10 мг/сут ($n = 50$) и ленватиниб 18 мг/сут, эверолимус 5 мг/сут ($n = 51$) [6].

Больные, включенные в нашу серию наблюдений, невыгодно отличались от пациентов, отобранных для II фазы клинических исследований комбинации: 42,1 % больных имели ECOG PS 2–4, в 94,7 % случаев были множественные метастазы, при этом в 37,6 % наблюдений были диагностированы метастазы в печень. Кроме того, 63,1 % пациентов ранее было проведено 2 и более линий лекарственного лечения. Единственным положительным отличием наших больных от когорты исследования 205 была меньшая доля больных группы плохого прогноза IMDC (26,3 %).

В исследовании 205 частота объективных ответов в группах ленватиниба с эверолимусом, ленватиниба и эверолимуса существенно различалась (43 % против 27 и 6 % соответственно), при этом в группе комбинированного лечения было зарегистрировано 2 % полных эффектов [6]. Среднее время до ответа было одинаково в нашей серии наблюдений и популяции исследования 205 (2 мес). При недостаточном сроке наблюдения за нашими пациентами (медиана 5 мес) во всех 19 случаях достигнут контроль за опухолью. Однако частота объективных ответов в нашей серии оказалась намного ниже, чем в регистрационном исследовании (5,3 % против 43,0 %). Мы отметили уменьшение размеров метастатических очагов у 63,2 % больных, в среднем, на 17 %. Эти результаты также уступают показателям, зарегистрированным в группе комбинированного лечения протокола 205 (94,0 и 28,8 % соответственно) [6]. Тем не менее следует отметить, что в большинстве висцеральных метастазов, выбранных в качестве целевых измеряемых очагов, появились полости распада при отсутствии существ-

венной динамики диаметров опухолей. Кроме того, выраженный ответ со стороны неизмеряемых очагов у 8 больных с метастатическим плевритом и метастазами в кости не учитывался при расчете доли уменьшения размеров целевых очагов. Это могло существенно повлиять на оценку частоты объективных ответов. Также нельзя скидывать со счетов высокий процент прогностически неблагоприятных локализаций метастатической опухоли у наших пациентов (печень, головной мозг, местный рецидив).

В исследовании 205 комбинированная таргетная терапия обеспечивала достоверное преимущество беспрогрессивной выживаемости по сравнению с монотерапией ленватинибом и эверолимусом (14,6 мес против 7,4 и 5,5 мес соответственно). Наибольший выигрыш беспрогрессивной выживаемости получали пациенты группы благоприятного (20,1 мес против 18,4 и 9,8 мес соответственно) и промежуточного прогноза (14,6 мес против 7,2 и 5,5 мес соответственно); в группе неблагоприятного прогноза комбинация препаратов и монотерапия ленватинибом имели тенденцию улучшать данный показатель по сравнению с эверолимусом (5,6 и 5,6 мес против 3,5 мес соответственно). Различия беспрогрессивной выживаемости транслировались в увеличение общей выживаемости в группе комбинированного лечения по сравнению с монотерапией ленватинибом и эверолимусом (25,5 мес против 19,1 и 15,4 мес соответственно) [6]. Несмотря на низкую частоту объективных ответов, в нашей серии наблюдений при недостаточном сроке наблюдения 5-месячная общая и беспрогрессивная выживаемость (76,1 и 87,4 %) оказалась сопоставима с результатами исследования 205, в котором 12-месячная общая и беспрогрессивная выживаемость составила 75 и 51 % соответственно [6].

Несмотря на высокую эффективность, продемонстрированную в регистрационном исследовании, токсичность комбинированной таргетной терапии вызвала некоторую настороженность. Однако в нашей серии частота нежелательных явлений (89,5 %), включая осложнения III–V степени тяжести (15,8 %), оказалась существенно ниже, чем в исследовании 205 (99 и 71 % соответственно) [6]. В связи с этим мы реже сталкивались с необходимостью редукции доз ленватиниба (26,3 %) или эверолимуса (0 %), которая часто требовалась в когорте клинического испытания (71 и 2 % соответственно). Мы прекратили лечение из-за развития нежелательных явлений в 2 (10,5 %) случаях, тогда как в регистрационном исследовании токсичность послужила причиной для отмены терапии у 9 (17,6 %) больных группы комбинированного лечения.

Структура явлений токсичности, отмеченных нами, была сходной с данными регистрационного исследования. Профиль токсичности комбинации ленватиниба и эверолимуса оказался предсказуемым

и включал нежелательные явления, свойственные как для ингибиторов тирозинкиназ (диарея, артериальная гипертензия, гипотиреоз), так и для блокаторов mTOR (пульмонит, стоматит, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, анемия). В нашей серии наиболее частыми нежелательными явлениями III степени тяжести являлись диарея и гипертензия, что согласуется с данными исследования 205 [6]. Мы не отметили новых видов нежелательных явлений на фоне комбинированной таргетной терапии.

Как правило, нежелательные явления поддаются контролю. Тем не менее в одном наблюдении из нашей серии отмечено развитие анти-mTOR-ассоциированного пульмонита с последующим присоединением инфекции, что привело к смерти больного, несмотря на проведение соответствующего лечения. В рандомизированном исследовании RECORD-1 частота неинфекционного пульмонита на фоне терапии эверолимусом составила 9,9 % (III степени – 2,6 %), инфекции – 27 % (III–IV степени – 10 %). Три из 4 смертей, зарегистрированных в протоколе RECORD-1, были связаны с развитием пульмонитов, в том числе с присоединением инфекции в 2 случаях [3]. Несомненно, тяжелая легочная токсичность ингибиторов mTOR развивается редко, тем не менее,

риск развития подобных осложнений должен приниматься во внимание при планировании комбинированной таргетной терапии.

Несмотря на высокую частоту нежелательных явлений, большинство наших пациентов продолжили лечение, и у 57,8 % из них улучшился соматический статус. Складывается впечатление, что тщательный мониторинг и своевременная коррекция развивающихся нежелательных явлений позволяют длительно проводить терапию в полнодозовом режиме или продолжать лечение с редукцией доз одного или обоих препаратов у большинства пациентов.

Заключение

В широкой клинической практике у неоперабельных больных распространенным раком почки, резистентным к предшествующему антиангиогенному лечению, комбинированная таргетная терапия оказывает выраженное противоопухолевое действие, удовлетворительно переносится и улучшает соматический статус большинства пациентов. Необходимо дальнейшее изучение комбинации для улучшения контроля нежелательных явлений и адекватной интерпретации изменений радиологической картины опухолевых очагов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer version 2.2017. October 31, 2016. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Инструкция по медицинскому применению препарата левнатиниб. 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.)].
8. 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. PMID: 19097774.
9. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
10. Stjepanovic N., Capdevila J. Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib. *Biologics* 2014;8:129–39. DOI: 10.2147/BTT.S39381. PMID: 24748771.

Вклад авторов

М.И. Волкова: сбор материала, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;

О.И. Евсюкова: получение данных для анализа;

А.С. Ольшанская: обзор публикаций по теме статьи;

В.Б. Матвеев: обзор публикаций по теме статьи, научное консультирование.

Authors' contributions

M.I. Volkova: obtaining data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

O.I. Evsyukova: obtaining data for analysis;

A.S. Olshanskaya: reviewing of publications of the article's theme;
V.B. Matveev: reviewing of publications of the article's theme, scientific advice.

ORCID авторов

М.И. Волкова: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
О.И. Евсюкова: <https://orcid.org/0000-0002-3016-6357>
А.С. Ольшанская: <https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>
В.Б. Матвеев: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

ORCID of authors

M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
O.I. Evsyukova: <https://orcid.org/0000-0002-3016-6357>
A.S. Olshanskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>
V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

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: 25.12.2017. **Принята к публикации:** 21.03.2018.
Article received: 25.12.2017. **Accepted for publication:** 21.03.2018.