

# Эффективность и безопасность комбинации ленватиниба и эверолимуса у больных диссеминированным раком почки, прогрессирующим на фоне антиангиогенной таргетной терапии: второй анализ данных российского многоцентрового наблюдательного исследования

М.И. Волкова<sup>1</sup>, А.С. Калпинский<sup>2</sup>, П.С. Борисов<sup>3</sup>, О.И. Евсюкова<sup>1</sup>, А.С. Ольшанская<sup>1</sup>, В.Б. Матвеев<sup>1</sup>, Б.Я. Алексеев<sup>2, 4</sup>, Е.В. Пеганова<sup>5</sup>, А.Ф. Насретдинов<sup>6</sup>, Е.В. Лымарь<sup>7</sup>, Е.Г. Овчинникова<sup>8</sup>, Т.А. Свеклина<sup>8</sup>, Е.А. Усынин<sup>9</sup>, А.М. Абдельгафур<sup>10</sup>, Е.А. Тарарова<sup>8</sup>, Л.М. Шумова<sup>8</sup>, А.С. Беленков<sup>8</sup>, И.Ю. Долгов<sup>10</sup>, Н.Г. Пономарева<sup>8</sup>, И.В. Евстигнеева<sup>11</sup>, А.Н. Иванов<sup>10</sup>, А.Р. Исаев<sup>12</sup>, Р.В. Леоненков<sup>13</sup>, А.В. Меских<sup>13</sup>, М.Р. Мухитова<sup>14</sup>, С.А. Орлова<sup>10</sup>, И.В. Тесленок<sup>12</sup>, М.М. Шегурова<sup>8</sup>, М.Т. Айвазов<sup>15</sup>, З.В. Амоев<sup>16</sup>, К.Г. Бабина<sup>17</sup>, А.А. Воронцова<sup>15</sup>, Е.В. Карабина<sup>18</sup>, Н.В. Кирдакова<sup>19</sup>, И.Э. Шумская<sup>19</sup>, Г.П. Колесников<sup>20</sup>, Е.С. Кузьмина<sup>21</sup>, Д.Х. Латипова<sup>2</sup>, Е.С. Лютова<sup>8</sup>, М.М. Фазль<sup>22</sup>, А.Н. Чугарова<sup>11</sup>, А.С. Антипин<sup>23</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>Московский 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;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

<sup>4</sup>Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

<sup>5</sup>ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница»; Россия, 150054 Ярославль, проспект Октября, 67;

<sup>6</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450054 Уфа, проспект Октября, 73/1;

<sup>7</sup>ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

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

<sup>9</sup>ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;

<sup>10</sup>АО «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Чувашия; Республика Чувашия, 428020 Чебоксары, ул. Gladkova, 31;

<sup>11</sup>ГБУЗ ТО «Тверской областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 170008 Тверь, ул. 15 лет Октября, 57/37;

<sup>12</sup>Центр амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105077 Москва, ул. 11-я Парковая, 32;

<sup>13</sup>ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А;

<sup>14</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан; Россия, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

<sup>15</sup>ГБУЗ г. Москвы «Онкологический диспансер № 4 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115304 Москва, ул. Медиков, 7;

<sup>16</sup>ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России; Россия, 603001 Нижний Новгород, Нижневолжская набережная, 2;

<sup>17</sup>ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 400138 Волгоград, ул. им. Землячки, 78;

<sup>18</sup>ГБУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»; Россия, 300040 Тула, ул. Плеханова, 201А;

<sup>19</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105005 Москва, ул. Бауманская, 17/1;

<sup>20</sup>ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423 Московская область, пос. Истра, 27;

<sup>21</sup>ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница»; Россия, 629001 Салехард, ул. Мира, 39;

<sup>22</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника № 11 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119331 Москва, ул. Кравченко, 14;

<sup>23</sup>ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42

**Контакты:** Мария Игоревна Волкова [mivolkova@rambler.ru](mailto:mivolkova@rambler.ru)

**Цель.** Первичной конечной точкой являлась беспрогрессивная выживаемость, вторичными — общая выживаемость, частота и длительность ответа на лечение и контроля над опухолью, а также профиль безопасности комбинации лenvатиниба и эверолимуса у неотобранных пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, прогрессирующим после антиангиогенной таргетной терапии.

**Материалы и методы.** В наблюдательное исследование последовательно включены 129 больных диссеминированным почечно-клеточным раком, резистентным к антиангиогенной таргетной терапии. Медиана возраста — 60 лет, соотношение мужчин и женщин — 3,1:1. Соматический статус расценен как ECOG 2–4 у 27 (20,9 %) больных. У 127 (98,4 %) пациентов имелись множественные метастазы. Опухолевые очаги локализовались в >1 органе в 104 (80,6 %) случаях. Первичная опухоль удалена у 110 (85,3 %) больных, в 39 (30,2%) наблюдениях — с циторедуктивной целью. Ранее >1 линии предшествующей терапии получали 70 (54,2 %) больных. На момент включения в исследование к группе благоприятного прогноза по шкале IMDC относились 13 (10,1 %), промежуточного — 86 (66,6 %), неблагоприятного — 29 (22,5 %) больных; группа прогноза не определена у 1 (0,8 %) пациента. Всем больным назначали лenvатиниб 18 мг/сут с эверолимусом 5 мг/сут. Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 10,5 (1–30) мес. **Результаты.** Медиана беспрогрессивной выживаемости достигла 14,9 (11,9–17,9) мес, общей выживаемости — 19,9 (15,2–24,6) мес. Частота объективного ответа составила 17,0 % (медиана длительности — 9,7 (2,8–16,5) мес), частота контроля над опухолью — 72,9 % (медиана длительности — 10,0 (2,5–17,5) мес). Нежелательные явления зарегистрированы у 112 (86,8 %), в том числе, III–IV степеней тяжести — у 27 (20,9 %) больных. Госпитализация для коррекции нежелательных явлений потребовалась в 5 (3,9 %) случаях, 1 (0,8 %) пациент умер из-за нежелательных явлений. Нежелательные явления послужили причиной отмены терапии в 4 (3,1 %), перерыва в лечении — в 35 (27,1 %), редукции дозы — в 33 (25,6 %) случаях.

**Заключение.** Результаты второго анализа наблюдательного исследования ROSLERCM подтвердили ранее полученные результаты применения комбинации лenvатиниба с эверолимусом во 2-й и последующих линиях терапии распространенного почечно-клеточного рака, рефрактерного к антиангиогенному лечению, у неотобранных российских больных.

**Ключевые слова:** резистентный диссеминированный рак почки, 2-я линия терапии, комбинация лenvатиниба с эверолимусом

**Для цитирования:** Волкова М.И., Калпинский А.С., Борисов П.С. и др. Эффективность и безопасность комбинации лenvатиниба и эверолимуса у больных диссеминированным раком почки, прогрессирующим на фоне антиангиогенной таргетной терапии: второй анализ данных российского многоцентрового наблюдательного исследования. Онкоурология 2021;17(1):31–44. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-31-44.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-31-44



### Efficacy and safety of lenvatinib and everolimus combination in patients with metastatic renal cell carcinoma progression following targeted antiangiogenic therapy: secondary analysis of data obtained in the Russian multicenter observational study

M.I. Volkova<sup>1</sup>, A.S. Kalpinskiy<sup>2</sup>, P.S. Borisov<sup>3</sup>, O.I. Evsyukova<sup>1</sup>, A.S. Olshanskaya<sup>1</sup>, V.B. Matveev<sup>1</sup>, B.Ya. Alekseev<sup>2, 4</sup>, E.V. Peganova<sup>5</sup>, A.F. Nasretidinov<sup>6</sup>, E.V. Lymar<sup>7</sup>, E.G. Ovchinnikova<sup>8</sup>, T.A. Sveklina<sup>8</sup>, E.A. Usynin<sup>9</sup>, A.M. Abdelgafur<sup>10</sup>, E.A. Tararova<sup>8</sup>, L.M. Shumova<sup>8</sup>, A.S. Belenkov<sup>8</sup>, I.Yu. Dolgov<sup>10</sup>, N.G. Ponomareva<sup>8</sup>, I.V. Evstigneeva<sup>11</sup>, A.N. Ivanov<sup>10</sup>, A.R. Isaev<sup>12</sup>, R.V. Leonenkov<sup>13</sup>, A.V. Meskikh<sup>13</sup>, M.R. Mukhitova<sup>14</sup>, S.A. Orlova<sup>10</sup>, I.V. Testenok<sup>12</sup>, M.M. Shegurova<sup>8</sup>, M.T. Aivazov<sup>15</sup>, Z.V. Amoev<sup>16</sup>, K.G. Babina<sup>17</sup>, A.A. Vorontsova<sup>15</sup>, E.V. Karabina<sup>18</sup>, N.V. Kirdakova<sup>19</sup>, I.E. Shumskaya<sup>19</sup>, G.P. Kolesnikov<sup>20</sup>, E.S. Kuzmina<sup>21</sup>, D.Kh. Latipova<sup>2</sup>, E.S. Lyutova<sup>8</sup>, M.M. Fael<sup>22</sup>, A.N. Chugarova<sup>11</sup>, A.S. Antipin<sup>23</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>3</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia;

<sup>4</sup>Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

<sup>5</sup>Regional Clinical Oncology Hospital; 67 Prospekt Oktyabrya, Yaroslavl 150054, Russia;

<sup>6</sup>Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Russia;

<sup>7</sup>Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

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

<sup>9</sup>Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

<sup>10</sup>Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Chuvashia; 31 Gladkova St., Cheboksary 428020, Republic of Chuvashia;

<sup>11</sup>Tver Regional Clinical Oncology Dispensary; 57/37 15 let Oktyabrya St., Tver 170008, Russia;

<sup>12</sup>Outpatient Cancer Care Center, D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 32 11<sup>th</sup> Parkovaya St., Moscow 105077, Russia;

<sup>13</sup>Sain-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology); 68A Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia;

<sup>14</sup>Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirskiy Trakt St., Kazan 420029, Russia;

<sup>15</sup>Oncology Center No. 4, Moscow Healthcare Department; 7 Medikov St., Moscow 115304, Russia;

- <sup>16</sup>Volga Regional Medical Center, Federal Biomedical Agency of Russia; 2 Nizhnevolzhskaya Naberezhnaya, Nizhny Novgorod 603001, Russia;  
<sup>17</sup>Volgograd Regional Clinical Oncology Center; 78 im. Zemlyachki St., Volgograd 400138, Russia;  
<sup>18</sup>Tula Regional Oncology Dispensary; 201A Plekhanova St., Tula 300040, Russia;  
<sup>19</sup>City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 17/1 Baumanskaya St., Moscow 105005, Russia;  
<sup>20</sup>Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow region 143423, Russia;  
<sup>21</sup>Salekhard Regional Clinical Hospital; 39 Mira St., Salekhard 629001, Russia;  
<sup>22</sup>City Polyclinic No. 11, Moscow Healthcare Department; 14 Kravchenko St., Moscow 119331, Russia;  
<sup>23</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blyukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia

**Objective.** The primary endpoint was progression-free survival; secondary endpoints included overall survival, objective response rate and duration, tumor control rate and duration, as well as safety profile of lenvatinib with everolimus in consecutive patients with advanced renal cell carcinoma who had disease progression after targeted antiangiogenic therapy.

**Materials and methods.** This observational study included 129 consecutive patients with metastatic renal cell carcinoma resistant to targeted antiangiogenic therapy. The median age was 60 years; a male to female ratio was 3.1:1. Twenty-seven patients (20.9 %) had ECOG performance status of 2–4. The majority of study participants (n = 127; 98.4 %) had multiple metastases. Tumor lesions were located in >1 organ in 104 cases (80.6 %). The primary tumor was removed in 110 (85.3 %), including 39 (30.2 %) patients undergone cytoreductive surgery. Seventy patients (54.2 %) had earlier received more than one line of therapy. Upon enrollment, there were 13 IMDC favourable-risk patients (10.1 %), 86 IMDC intermediate-risk patients (66.6 %), and 29 IMDC poor-risk patients (22.5 %). In one patient (0.8 %), the IMDC risk was not estimated. All patients received lenvatinib at a dose of 18 mg/day and everolimus at a dose of 5 mg/day. The median follow-up was 10.5 (1–30) months.

**Results.** Median progression-free survival was 14.9 (11.9–17.9) months; overall survival was 19.9 (15.2–24.6) months. The objective response rate was 17.0 % (median duration 9.7 (2.8–16.5) months); tumor control rate was 72.9 % (median duration 10.0 (2.5–17.5) months). Adverse events were observed in 112 patients (86.8 %) with grade III–IV adverse events registered in 27 participants (20.9 %). Five participants (3.9 %) needed inpatient treatment of adverse events; one patient (0.8 %) died due to adverse events. Adverse events required treatment discontinuation in 4 patients (3.1 %), treatment interruption in 35 patients (27.1 %), and dose reduction in 33 patients (25.6 %).

**Conclusion.** The results of the secondary analysis in the ROSLERCM observational study confirmed the results obtained earlier on the efficacy and safety of the lenvatinib plus everolimus combination in the second- and subsequent-line therapy for advanced renal cell carcinoma resistant to targeted antiangiogenic therapy in consecutive Russian patients.

**Key words:** drug-resistant disseminated renal cell carcinoma, second-line therapy, lenvatinib plus everolimus combination

**For citation:** Volkova M.I., Kalpinskiy A.S., Borisov P.S. et al. Efficacy and safety of lenvatinib and everolimus combination in patients with metastatic renal cell carcinoma progression following targeted antiangiogenic therapy: secondary analysis of data obtained in the Russian multicenter observational study. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(1):31–44. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-31-44.

## Введение

Рак почки является распространенной злокачественной опухолью. Около 50 % заболевших почечно-клеточным раком (ПКР) нуждаются в проведении системной противоопухолевой терапии на момент первичного обращения или при прогрессировании опухолевого процесса после попытки радикального лечения [1]. На основании результатов ряда положительных рандомизированных клинических исследований (РКИ) рекомендации по 1-й линии лекарственной терапии распространенных форм ПКР в последние годы претерпели существенные изменения. В группе благоприятного прогноза по шкале International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) режимом предпочтения наряду с монотерапией ингибиторами тирозинкиназ (сунитиниб, пазопаниб) стала иммунотаргетная комбинация (пембролизумаб с акситинибом), в группах промежуточного и неблагоприятного прогноза – иммуноонкологические комбинации (пембролизумаб с акситинибом или ниволумаб с ипилимумабом); в качестве альтернативных режимов в группе благоприятного прогноза может рассматриваться иммунотаргетная комбинация

(бевацизумаб с интерфероном альфа, авелумаб с акситинибом), в группах промежуточного и неблагоприятного прогноза – монотерапия тирозинкиназным ингибитором или иммунотаргетная терапия (кабозантиниб, авелумаб с акситинибом), в группе неблагоприятного прогноза – монотерапия ингибитором мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) (темсиролимус) [2–5]. Таким образом, несмотря на изменения в рекомендациях, большинство пациентов являются кандидатами для назначения антиангиогенного лечения в качестве 1-й линии терапии. У 15–20 % больных распространенным ПКР имеется первичная резистентность к лечению 1-й линии. Вторичная резистентность развивается практически во всех случаях через 8,5–17,7 мес после инициации лекарственной терапии [2, 3]. В связи с этим преодоление рефрактерности к ингибиторам ангиогенеза сохраняет свою актуальность. Одним из методов, позволяющих добиться противоопухолевого ответа при резистентном ПКР, является использование комбинации тирозинкиназного ингибитора 2-го поколения, ленватиниба, и блокатора mTOR эверолимуса [2–5]. Комбинированная таргетная терапия была зарегистри-

рована в России качестве альтернативного режима для 2-й линии лечения распространенного ПКР на основании РКИ II фазы HOPE 205, продемонстрировавшего высокую противоопухолевую эффективность истораживающий профиль безопасности комбинации [6]. Для оценки эффективности и безопасности лenvатиниба с эверолимусом в российской популяции неотобранных больных резистентным раком почки было инициировано наблюдательное исследование ROSLERCM (Russian Observational Study of Lenvatinib and Everolimus in Renal cell Carcinoma with Metastases). Результаты первого анализа ROSLERCM были опубликованы ранее [7].

### Методы

Подробная методология ROSLERCM приведена в предыдущей публикации [7]. Наблюдательное исследование, в котором приняли участие 22 клинических центра России, было инициировано 01.12.2016. Последний сбор данных проводился 01.09.2020. Критериями включения являлись возраст  $\geq 18$  лет, подтвержденный диагноз распространенного ПКР, прогрессирование ПКР во время или после завершения не менее одного курса антиангиогенной таргетной терапии и назначение пациенту лenvатиниба в комбинации с эверолимусом. Критерием исключения было наличие противопоказаний для назначения лenvатиниба и/или эверолимуса, указанных в инструкциях по применению препаратов.

Первичной конечной точкой исследования являлась оценка беспрогрессивной выживаемости (БПВ), вторичные цели включали оценку общей выживаемости (ОВ), частоты объективных ответов (ЧОО) и длительности ответа на лечение и контроля над опухолью, а также профиль безопасности комбинации лenvатиниба 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 ПКР. 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] 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.

### Материалы

В проспективное наблюдательное исследование последовательно включили медицинские данные 129 больных диссеминированным ПКР с доказанным прогрессированием на фоне или после не менее одной линии антиангиогенной таргетной терапии, соответствующих критериям включения.

Медиана возраста пациентов составила 60 (23–73) лет, соотношение мужчин и женщин – 3,1:1. К моменту начала комбинированной таргетной терапии удовлетворительный соматический статус по классификации Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS 0–1) имели 78,3 %, ECOG PS 2–4 – 20,9 % больных; в 1 (0,8 %) случае соматический статус не оценен. У всех пациентов верифицирован ПКР. Доминирующим гистологическим типом опухоли был светлоклеточный вариант (96,1 %) (в 3 (2,3 %) случаях с саркоматоидным компонентом, составлявшим  $\geq 10$  % удаленной первичной опухоли); в 3 (2,3 %) наблюдениях диагностирован папиллярный, в 2 (1,6 %) – хромофобный ПКР. У 51,2 % больных диссеминация опухолевого процесса развивалась синхронно с опухолью почки. В большинстве случаев метастазы были множественными (98,4 %) и локализовались более чем в одном органе (80,6 %). Чаще всего диагностировалось поражение легких (83,7 %), костей (49,6 %), нерегионарных (47,3 %) и регионарных (36,4 %) лимфатических узлов, надпочечников (44,2 %) и печени (27,9 %). В группу исследования также вошли 7 (5,4 %) пациентов с метастазами в головном мозге (табл. 1).

Первичная опухоль была удалена у большинства (85,3 %) больных, в 39 (30,2 %) случаях – с циторедуктивной целью. Удалению метастазов рака почки подвергнуты 29,5 % пациентов, в том числе для снижения интенсивности симптомов в 33 (25,6 %) наблюдениях. Четверым (3,1 %) больным была проведена стереотаксическая лучевая терапия метастазов в головном мозге.

Одну линию предшествующего лекарственного лечения получили 45,8 %, более одной (2–7) – 54,2 % больных, при этом во всех случаях ранее проводилась анти-VEGF таргетная терапия, 16,3 % пациентов до проведения комбинированной таргетной терапии

**Таблица 1.** Характеристика больных резистентным распространенным раком почки, получавших комбинацию леватиниба с эверолимусом (n = 129)  
**Table 1.** Characteristics of patients with resistant advanced renal cell carcinoma who received lenvatinib and everolimus (n = 129)

Показатель Parameter	Значение Value
Медиана возраста (min–max), лет Median age (min–max), years	60,0 (23–73)
Соотношение мужчин и женщин A male-to-female ratio	3,1:1
Соматический статус по классификации ECOG, n (%): ECOG performance status, n (%):	
0–1	101 (78,3)
2–4	27 (20,9)
не оценен unknown	1 (0,8)
Вариант почечно-клеточного рака, n (%): Variant of renal cell carcinoma, n (%):	
светлоклеточный clear cell	124 (96,1)
несветлоклеточный non-clear cell	5 (3,9)
Синхронные метастазы, n (%) Synchronous metastases, n (%)	66 (51,2)
Множественные метастазы, n (%) Multiple metastases, n (%)	127 (98,4)
Метастазы в >1 органе, n (%) Metastases in >1 organ, n (%)	104 (80,6)
Локализация метастазов, n (%): Metastatic sites, n (%):	
легкие lungs	108 (83,7)
кости bones	64 (49,6)
надпочечник adrenal gland	57 (44,2)
лимфатические узлы внутригрудные intrathoracic lymph nodes	56 (43,4)
лимфатические узлы забрюшинные retroperitoneal lymph nodes	47 (36,4)
печень liver	36 (27,9)
плевра/метастатический плеврит pleura/metastatic pleuritis	16 (12,4)
местный рецидив local recurrence	12 (9,3)
мягкие ткани soft tissues	9 (7,0)
поджелудочная железа pancreas	8 (6,2)
почка контралатеральная contralateral kidney	8 (6,2)
головной мозг brain	7 (5,4)
лимфатические узлы нерегионарные, иных локализаций non-regional lymph nodes, other locations	5 (3,9)
париетальная брюшина, сальник/асцит parietal peritoneum, omentum/ascites	5 (3,9)
небная миндалина palatine tonsil	1 (0,8)
яичник ovary	1 (0,8)
селезенка spleen	1 (0,8)

Окончание табл. 1  
End of table 1

Показатель Parameter	Значение Value
Удаление первичной опухоли, <i>n</i> (%) Primary tumor removal, <i>n</i> (%)	110 (85,3)
Удаление метастазов, <i>n</i> (%) Metastasis removal, <i>n</i> (%)	38 (29,5)
Группа прогноза по шкале IMDC, <i>n</i> (%): IMDC risk category, <i>n</i> (%):	
благоприятный прогноз favorable	13 (10,1)
промежуточный прогноз intermediate	86 (66,6)
неблагоприятный прогноз poor	29 (22,5)
не определена unknown	1 (0,8)

назначались ингибиторы mTOR, 14,7 % больных – ингибиторы PD-1. В большинстве наблюдений (67,4 %) максимальным ответом на предшествующее системное лечение являлась стабилизация с медианой длительности беспрогрессивного периода на фоне 1-й линии терапии 11,6 мес, 2–7-й линий терапии – 3–9,6 мес. Основной причиной отмены предшествующего лечения было

прогрессирование ПКР (93,8 %) и, гораздо реже, – непереносимая токсичность (6,2 %) (табл. 2).

К моменту начала комбинированной таргетной терапии к группе благоприятного прогноза по шкале IMDC относилось 10,1 %, промежуточного – 66,6 %, неблагоприятного – 22,5 % больных; группа прогноза не определена у 1 (0,8 %) пациента (см. табл. 1).

Таблица 2. Предшествующее лечение больных резистентным распространенным раком почки (*n* = 129)

Table 2. Previous therapy in patients with resistant advanced renal cell carcinoma (*n* = 129)

Показатель Parameter	Значение Value
Количество линий предшествующей терапии, <i>n</i> (%): Number of lines of previous therapy, <i>n</i> (%):	
1	59 (45,8)
2	40 (31,0)
3	20 (15,5)
4	7 (5,4)
5	2 (1,6)
7	1 (0,8)
Применявшиеся препараты, <i>n</i> (%): Agents used, <i>n</i> (%):	
анти-VEGF anti-VEGF	129 (100)
анти-mTOR anti-mTOR	21 (16,3)
анти-PD-1 anti-PD-1	19 (14,7)
Максимальный ответ на предшествующее лечение, <i>n</i> (%): Best response to previous therapy, <i>n</i> (%):	
частичный partial response	17 (13,2)
стабилизация stable disease	87 (67,4)
прогрессирование disease progression	15 (11,6)
нет данных no data	10 (7,8)

Окончание табл. 2  
End of table 2

Показатель Parameter	Значение Value
Медиана длительности терапии 1–4-й линий (min–max), мес: Median duration of first–fourth-line therapy (min–max), months:	
1-я линия first-line	11,6 (1–60)
2-я линия second-line	9,5 (1–59)
3-я линия third-line	9,6 (1–28)
4-я линия fourth-line	7,0 (2–16)
5-я линия fifth-line	4,4 (2,5–8)
7-я линия seventh-line	3 (3–6)
Причина отмены предшествующей терапии, n (%): Causes of previous therapy cessation, n (%):	
прогрессирование disease progression	121 (93,8)
непереносимая токсичность intolerable toxicity	8 (6,2)

Всем пациентам назначалась комбинированная таргетная терапия в стандартном режиме: ленватиниб 18 мг/сут и эверолимус 5 мг/сут, однако 125 (96,8 %) больных фактически 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 [11, 12].

Контрольное обследование в течение курса лечения проводилось согласно локальным стандартам каждые 2–3 мес и включало опрос, осмотр, биохимический и общий анализы крови, компьютерную томографию, 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 костях выполнялось скенирование, МРТ или рентгенография костей. Больным с метастазами в головном мозге производилась МРТ или компьютерная томография головы с контрастированием.

### Результаты

При медиане наблюдения 10,5 (1–30) мес 64 (49,6 %) пациента продолжают лечение, 65 (50,4 %) больных завершили терапию. Причинами прекращения лечения послужили прогрессирование в 38 (29,4 %), смерть в 22 (17,1 %), непереносимая токсичность в 4 (3,1 %), отсутствие препаратов в 1 (0,8 %) случае. Медиана продолжительности комбинированной таргетной терапии у 65 больных, завершивших лечение, равнялась 8,4 (1,0–22,5) мес, медиана количества завершенных

циклов терапии – 9 (1–23). Медиана длительности терапии во всей группе исследования составила 8,9 (1+...30,5+) мес, медиана завершенных циклов лечения – 9 (1–30).

Последующую противоопухолевую терапию получали 16 (37,2 %) из 43 выживших пациентов, завершивших терапию (1 линию – 14 (32,5 %), 2 линии – 4 (9,3 %)). Для последующих линий терапии применяли МЕТ-ингибиторы кабозантиниб и кризотиниб (9 (21,0 %)), ниволумаб (4 (9,3 %)), акситиниб (2 (4,7 %)), эверолимус (1 (0,8 %)), пембролизумаб с акситинибом (1 (2,4 %)) и бевацизумаб с интерфероном альфа (1 (2,4 %)).

На момент анализа данных из 129 больных 89 (69,0 %) живы с метастазами, 40 (31,0 %) умерли (36 (27,9 %) – от прогрессирования рака почки, 3 (2,3 %) – с метастазами, от другой причины, 1 (0,8 %) – с метастазами, от осложнений лечения).

Медиана БПВ составила 14,9 (11,9–17,9) мес, 6- и 12-месячная БПВ – 81,3 и 56,6 % соответственно (табл. 3). Проведен анализ влияния характеристик пациента, признаков опухоли, особенностей предшествующего лечения и терапии ленватинибом с эверолимусом на выживаемость больных группы исследования. Единственным независимым фактором риска БПВ являлся соматический статус ECOG >1 (отношение шансов (ОШ) 2,142; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,162–3,948;  $p = 0,015$ ).

Медиана ОВ составила 19,9 (15,2–24,6) мес; 6- и 12-месячная ОВ – 88,7 и 74,8 % соответственно (см. табл. 3). Независимым неблагоприятным влиянием на ОВ обладали соматический статус ECOG >1

**Таблица 3.** Эффективность комбинации лenvатиниба с эверолимусом у больных резистентным распространенным раком почки ( $n = 129$ )  
**Table 3.** Efficacy of the lenvatinib plus everolimus combination in patients with drug-resistant advanced renal cell carcinoma ( $n = 129$ )

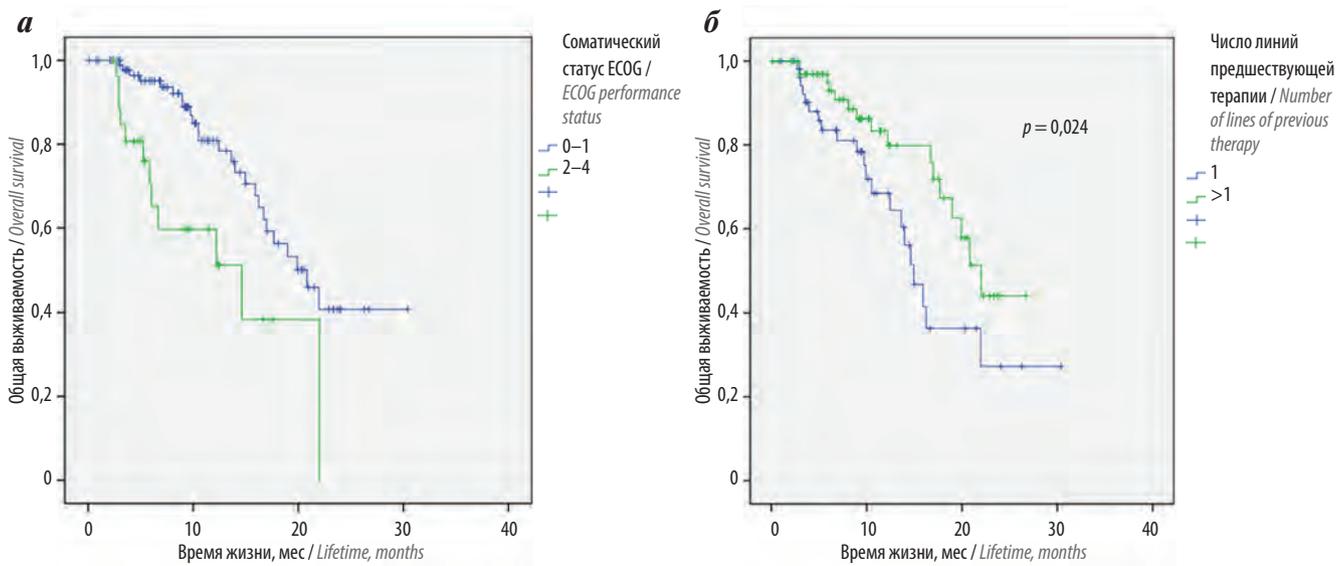
Показатель Parameter	Значение Value
Наилучший ответ на лечение, $n$ (%): Best response to therapy, $n$ (%):	
полный complete response	0
частичный partial response	23 (17,8)
стабилизация stable disease	71 (55,0)
прогрессирование disease progression	8 (6,2)
не оценен unknown	27 (20,9)
объективный ответ objective response	23 (17,0)
контроль над опухолью tumor control	94 (72,9)
<b>Характеристика ответа на лечение</b> Characteristics of response to therapy	
Медиана времени до объективного ответа (95 % ДИ), мес Median time to objective response (95 % CI), months	2,5 (1,0–4,0)
Медиана длительности объективного ответа (95 % ДИ), мес Median duration of objective response (95 % CI), months	9,7 (2,8–16,5)
Медиана длительности контроля над опухолью (95 % ДИ), мес Median duration of tumor control (95 % CI), months	10,6 (1,0–30,4)
<b>Выживаемость без прогрессирования</b> Progression-free survival	
Медиана (95 % ДИ), мес Median (95 % CI), months	14,9 (11,9–17,9)
6-месячная, % 6-month, %	81,3
12-месячная, % 12-month, %	56,6
<b>Общая выживаемость</b> Overall survival	
Медиана (95 % ДИ), мес Median (95 % CI), months	19,9 (15,2–24,6)
6-месячная, % 6-month, %	88,7
12-месячная, % 12-month, %	74,8

**Примечание.** ДИ – доверительный интервал.  
 Note. CI – confidence interval.

(ОШ 3,169; 95 % ДИ 1,556–6,453;  $p = 0,001$ ) (см. табл. 3, рис. 1, а) и проведение <2 линий лечения до комбинированной таргетной терапии (ОШ 0,465; 95 % ДИ 0,240–0,903;  $p = 0,024$ ) (см. табл. 3, рис. 1, б).

Ответ на лечение оценен исследователями у 102 (79,1 %) пациентов. Наилучший ответ расценен как частичный в 23 (17,8 %), стабилизация – в 71 (55,0 %),

прогрессирование – в 8 (6,2 %) случаях; полных эффектов не зарегистрировано. Медиана времени до развития наилучшего ответа составила 2,5 (1–4) мес. ЧОО составила 17,0 % (медиана длительности – 9,7 (2,8–16,5) мес), частота контроля над опухолью – 72,9 % (медиана длительности – 10,0 (2,5–17,5) мес) (см. табл. 3).

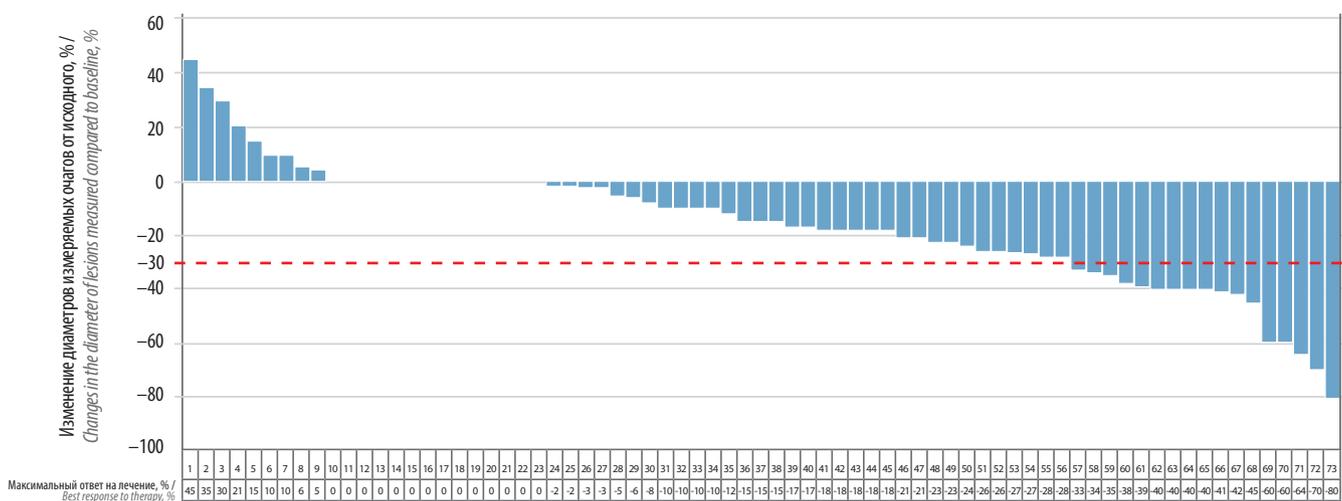


**Рис. 1.** Общая выживаемость больных раком почки, получавших комбинированную таргетную терапию, в зависимости от соматического статуса (а) и числа линий предшествующей терапии (б)

**Fig. 1.** Overall survival of patients with renal cell carcinoma who received combination targeted therapy, depending on their performance status (a) and the number of lines of previous therapy (б)

Измеряемые очаги с репортированной динамикой размеров имели место у 73 (56,6 %) из 129 пациентов. По критериям RECIST наилучший ответ расценен как частичный у 17 (23,3 %), стабилизация – у 47 (64,4 %), прогрессирование – у 9 (12,3 %) из 73 больных. Уменьшение измеряемых опухолевых очагов имело место у 50 (68,5 %) из 73 пациентов (на <30 % – 34 (46,6 %), на ≥30 % – 17 (23,3 %), на ≥50 % – 5 (6,8 %)). Медиана доли уменьшения размеров составила 26,5 (2–80) % (рис. 2).

Нежелательные явления зарегистрированы у 112 (86,8 %), в том числе III–IV степеней тяжести – у 27 (20,9 %) из 129 больных. Госпитализация для коррекции проявлений токсичности потребовалась в 5 (3,9 %) случаях (в связи с диареей – 2 (1,6 %), сердечной недостаточностью – 1 (0,8 %), повышением уровней креатинина и мочевины – 1 (0,8 %), пневмонитом, сочетавшимся с пневмонией, – 1 (0,8 %)). НЯ послужило причиной смерти 1 (0,8 %) пациента, у которого развился пневмонит с пневмонией [13]. Отмена



**Рис. 2.** Изменение размеров измеряемых опухолевых очагов у 73 больных резистентным распространенным раком почки, получавших комбинацию леватиниба с эверолимусом

**Fig. 2.** Changes of measured lesions diameter in 73 patients with resistant advanced renal cell carcinoma who received the lenvatinib plus everolimus combination

обоих препаратов из-за непереносимой токсичности потребовалась в 4 (3,1 %), эверолимуса – в 1 (0,8 %) случае. Перерывы в лечении из-за НЯ потребовались 35 (27,1 %) пациентам: терапия ленватинибом прерывалась в 35 (27,1 %), эверолимусом – в 7 (5,4 %) наблюдениях, в среднем на 2 (1–30) и 14 (7–30) сут соответственно. У 33 (25,6 %) больных была редуцирована доза ленватиниба (до 14 мг/сут – 25 (19,4 %), до 10 мг/сут – 8 (6,2 %)), при этом в 6 (4,7 %) наблюдениях после регрессии симптомов НЯ до  $\leq$  I степени тяжести доза ленватиниба повышалась до 18 мг/сут.

В структуре токсичности комбинированной таргетной терапии доминировали гастроинтестинальные (диарея (50,4 %), тошнота и рвота (3,9 %)), общие (слабость (27,9 %), снижение массы тела (26,4 %)), сердечно-сосудистые (артериальная гипертензия (АГ) (49,6 %), нарушение мозгового кровообращения (1,6 %), сердечная недостаточность (0,8 %)) НЯ и осложнения со стороны кожи и слизистых оболочек (ладонно-подошвенный синдром (24,8 %), сыпь (5,4 %), мукозит (26,4 %)). Легочные НЯ регистрировались редко (2,4 %). У 8,5 % больных персистировал требующий гормонозаместительной терапии гипотиреоз, зарегистрированный ранее на фоне лечения анти-VEGF-агентами. Среди лабораторных отклонений чаще всего отмечались анемия (14,0 %) и повышение уровней трансаминаз сыворотки крови (9,3 %). Реже регистрировались гиперхолестеринемия (6,2 %), гиперазотемия (1,6 %), гипергликемия (1,6 %), нейтропения (0,8 %) и протеинурия (0,8 %). Наиболее частыми НЯ III–IV степеней тяжести являлись диарея (12,4 %) и АГ (6,2 %). Помимо этого, менее чем в 5 % случаев, III–V степеней тяжести достигали другие гастроинтестинальные и сердечно-сосудистые осложнения, слабость, снижение массы тела, кожная токсичность, пульмонит, а также ряд лабораторных отклонений (анемия, повышение уровня креатинина, повышение уровней трансаминаз, гиперхолестеринемия) (табл. 4). Корреляции частоты, степени тяжести НЯ и их структуры с характеристиками больных, опухолевого процесса и особенностями предшествующей терапии не выявлено.

Данные о медикаментозной коррекции НЯ репортированы для 77 (59,7 %) из 129 больных. Лекарственную терапию для снижения интенсивности симптомов НЯ получали 56 (72,7 %) из 77 пациентов, при этом 55 (70,1 %) больным назначали более одного препарата. Группы лекарственных средств, применявшихся для коррекции НЯ, включали антигипертензивные, антидиарейные, противорвотные, гормонозаместительные, анаболические препараты, гепатопротекторы, препараты железа и компоненты крови, а также статины.

У 108 (83,7 %) из 129 больных зарегистрирована динамика соматического статуса ECOG в процессе комбинированной таргетной терапии. Улучшение

соматического статуса по сравнению с исходным отмечено у 28 (25,9 %), стабилизация – у 64 (59,3 %), ухудшение – у 16 (14,8 %) из 108 пациентов.

### Обсуждение

Эффективность комбинации ленватиниба с эверолимусом при распространенном ПКР, резистентном к анти-VEGF-терапии, доказана в двух РКИ II фазы. В регистрационном РКИ 205 ( $n = 153$ ) ЧОО в группе комбинированной таргетной терапии составила 43 %, медиана БПВ – 14,6 мес, ОВ – 25,5 мес, что было достоверно больше, чем в группе контроля, получавшей монотерапию эверолимусом (6 %, 5,5 и 15,4 мес соответственно). Профиль безопасности комбинированной таргетной терапии в РКИ 205 оказался настораживающим: частота НЯ III–IV степеней тяжести достигла 72,5 %, перерывы и отмена терапии из-за НЯ потребовались 66,7 и 23,5 % пациентов в группе ленватиниба с эверолимусом соответственно [6, 14]. Было высказано предположение о том, что назначение ленватиниба в стартовой дозе, сниженной на 1 уровень, с последующей эскалацией дозировки препарата при отсутствии непереносимой токсичности потенциально способно повысить безопасность комбинированной таргетной терапии. Для подтверждения данной гипотезы было инициировано РКИ 218 ( $n = 343$ ), сравнивавшее эффективность и безопасность лечения ленватинибом 18 мг/сут с эверолимусом и ленватинибом в стартовой дозе 14 мг/сут с эверолимусом. Результаты исследования продемонстрировали отсутствие преимуществ низкой стартовой дозы в отношении безопасности и настораживающие показатели эффективности низкодозного режима. Тем не менее результаты, полученные в группе, получавшей ленватиниб 18 мг/сут, полностью подтвердили данные регистрационного РКИ 205: ЧОО составила 40,6 %, медиана БПВ – 14,7 мес, медиана ОВ не достигнута (95 % ДИ 23,8 мес – не достигнута). Частота НЯ III–IV степеней тяжести равнялась 67,3 %, перерывы и отмена терапии из-за НЯ потребовались 83,3 и 26,8 % пациентов соответственно [15].

Для оценки эффективности и безопасности комбинированной таргетной терапии в популяции неотобранных российских пациентов с резистентным распространенным ПКР 01.12.2016 было инициировано российское многоцентровое наблюдательное исследование ROSLERCM. В первом анализе данных (05.07.2019), полученных в наблюдательной программе ( $n = 73$ ), показатели БПВ (16,9 мес; 95 % ДИ 12,1–20,6 мес) и ОВ (20,8 мес; 95 % ДИ 15,7–25,9 мес) были сопоставимы с результатами РКИ 205 и РКИ 218. Частота контроля над опухолью достигла 93,2 %, однако ЧОО оказалась неожиданно низкой и составила 11 %. Профиль безопасности, напротив, был более благоприятным по сравнению с РКИ: НЯ III–V степеней

**Таблица 4.** Нежелательные явления и лабораторные отклонения на фоне терапии лenvатиниба с эверолимусом у больных резистентным распространенным раком почки (n = 129), n (%)

**Table 4.** Adverse events and laboratory abnormalities registered in patients with resistant advanced renal cell carcinoma receiving lenvatinib plus everolimus combination (n = 129), n (%)

Нежелательное явление/лабораторное отклонение Adverse event/abnormal laboratory parameters	Всех степеней тяжести Any grade	III–IV степеней тяжести Grade III–IV
<b>Нежелательные явления</b> Adverse events		
Диарея Diarrhea	65 (50,4)	16 (12,4)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	64 (49,6)	8 (6,2)
Слабость Fatigue	36 (27,9)	4 (3,2)
Снижение массы тела Weight loss	34 (26,4)	3 (2,4)
Мукозит Mucositis	34 (26,4)	1 (0,8)
Ладонно-подошвенный синдром Hand-foot syndrome	32 (24,8)	3 (2,4)
Гипотиреоз Hypothyroidism	11 (8,5)	0
Сыпь Rash	7 (5,4)	0
Тошнота, рвота Nausea, vomiting	5 (3,9)	1 (0,8)
Пулмонит, пневмония Pulmonitis, pneumonia	3 (2,4)	1 (0,8)*
Нарушение мозгового кровообращения Stroke	2 (1,6)	2 (1,6)
Сердечная недостаточность Heart failure	1 (0,8)	1 (0,8)
<b>Лабораторные отклонения</b> Abnormal laboratory parameters		
Анемия Anemia	18 (14,0)	4 (3,2)
Нейтропения Neutropenia	1 (0,8)	0
Повышение уровня креатинина Elevated creatinine	2 (1,6)	2 (1,6)
Протеинурия Proteinuria	1 (0,8)	0
Увеличение уровней трансаминаз Elevated transaminases	12 (9,3)	2 (1,6)
Гипергликемия Hyperglycemia	2 (1,6)	0
Гиперхолестеринемия Hypercholesterolemia	8 (6,2)	5 (3,9)

\*V степени тяжести.

\*Grade V.

тяжести зарегистрированы в 23,3 % случаев, перерыв в лечении потребовался в 30,1 %, отмена комбинированной таргетной терапии – в 4,2 % наблюдений [7].

Настоящая публикация отражает результаты второго анализа ROSLERCM, включившего медицинские данные 129 неотобранных больных распространенным ПКР, резистентным к анти-VEGF-терапии, получавших ленватиниб с эверолимусом в широкой клинической практике.

Популяция наших пациентов по демографическим показателям, частоте удаления первичной опухоли, распределению в группы прогноза по шкале IMDC сопоставима с группой комбинированной терапии в регистрационном РКИ 205, однако включила большую долю больных с низким соматическим статусом (20,9 % vs 0 % соответственно), более чем одним метастазом (98,4 % vs 35 % соответственно), метастазами в костях (49,6 % vs 24 % соответственно), печени (27,9 % vs 20 % соответственно), получивших >1 линии предшествующей терапии (64,2 % vs 0 %), включая ингибиторы mTOR (16,3 % vs 0 % соответственно) и PD-1 (14,7 % vs 0 % соответственно) [6].

Во втором анализе данных ROSLERCM медиана БПВ составила 14,9 мес, что несколько ниже по сравнению с показателем, зарегистрированным при анализе данных первых 73 больных, включенных в программу (16,9 мес) [7]. Тем не менее, на наш взгляд, эти результаты, полученные у тяжело предлеченных больных, можно признать удовлетворительными и полностью согласующимися с данными группы комбинации РКИ 205 (14,6 мес) [6, 14] и группы стандартного дозового режима РКИ 218 (14,7 мес) [15]. Так же, как и в первом анализе ROSLERCM, у неотобранных пациентов независимым фактором риска БПВ являлся низкий соматический статус, повышавший риск смерти в 2 раза ( $p = 0,015$ ). Ранее отмечавшееся улучшение прогноза БПВ при назначении комбинации в 3-й и последующих линиях терапии по сравнению со 2-й не подтвердилось при дополнительном наборе пациентов.

Принимая во внимание сопоставимые медианы БПВ в ROSLERCM и РКИ 205, в популяциях этих исследований можно было ожидать получения сходных показателей ОВ. Однако медиана ОВ у неотобранных российских больных составила 19,9 мес. Это существенно ниже, чем у пациентов группы комбинации в регистрационном исследовании (25,5 мес) [6, 14]. Не исключено, что снижение ОВ в российской практике может быть связано с низкой частотой назначения последующего лечения (37,2 %). Также возможный вклад в уменьшение ОВ 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). Низкое качество и поздние сроки регистрации прогрессирования – потенциальные причины искусственного завышения показателей БПВ, не влияющие на оценку ОВ.

Второй анализ данных ROSLERCM подтвердил независимое неблагоприятное влияние на ОВ низкого соматического статуса ( $p = 0,001$ ) и назначения комбинации в >2 линии терапии ( $p = 0,030$ ). Как было отмечено ранее [7], возможным объяснением увеличения ОВ у больных, получивших комбинированную таргетную терапию в 3–8 линиях лечения, является обратная причинно-следственная связь: пациенты с торпидным течением заболевания переживали больше линий терапии и имели больший выигрыш от назначения ленватиниба с эверолимусом.

Частота и качество оценки ответа на лечение в рамках наблюдательной программы были низкими: ответ на лечение зарегистрирован у 79,1 % больных, оценка ответа со стороны измеряемых очагов по критериям RECIST 1.1 произведена у 56,6 % пациентов. По данным второго анализа ROSLERCM, ЧОО составила 17,8 % и достигла 23,3 % в подгруппе больных с репортированным эффектом, оцененным по критериям RECIST 1.1. Однако эти показатели по-прежнему уступают результатам, полученным в группе комбинации РКИ 205 (43 %) [6, 14] и в группе стандартного режима дозирования РКИ 218 (40,6 %) [15]. Любое уменьшение размеров таргетных очагов было отмечено у 68,5 % больных из популяции ROSLERCM с репортированной динамикой размеров опухоли, что меньше, чем в РКИ 205 (90 %). Тем не менее медиана доли сокращения размеров опухолевых очагов в нашей серии наблюдений была сопоставима с данными регистрационного исследования (28,8 %) [7]. Скорость реализации ответа на комбинированную таргетную терапию в широкой практике высокая: медиана времени до развития наилучшего ответа составила 2,5 мес, что подтверждает результаты РКИ 205 (1,9 мес) [6, 14]. Медиана длительности объективного ответа в ROSLERCM была незначительно меньше по сравнению с регистрационным исследованием (10,5 мес vs 13,0 мес соответственно) [6, 14]. Показатели контроля над опухолью в нашей серии наблюдений также оказались несколько ниже, чем в РКИ 205 (72,9 % vs 84 % соответственно) [6, 14]. Одним из возможных объяснений снижения ЧОО и контроля над опухолью в широкой практике служит вынужденное использование эверолимуса в дозовом режиме с недоказанной эффективностью (10 мг через сутки). Кроме того, нельзя исключить влияние на результаты преобладания пациентов с прогностически неблагоприятными характеристиками среди больных в когорте ROSLERCM. Также, вероятно, свой вклад

в полученные данные внесло отсутствие централизованного пересмотра результатов и необъективная оценка лечебного эффекта.

Во втором анализе ROSLERCM подтвержден приемлемый профиль безопасности, зарегистрированный у первых 73 пациентов, включенных в наблюдательную программу [7]. В популяции ROSLERCM по сравнению с группой комбинации РКИ 205 отмечена более низкая частота любых НЯ (86,8 % vs 100 %), в том числе тяжелых (21,7 % vs 72,5 %). Отмена терапии (3,1 % vs 23,5 %), перерывы в лечении (27,1 % vs 68,6 %) и редукция дозы (25,6 % vs 66,7 %) также требовались гораздо реже [6, 14]. На наш взгляд, результаты наблюдательного исследования свидетельствуют о недостатках активного выявления проявлений токсичности у больных, получающих комбинированную таргетную терапию в широкой клинической практике. Тем не менее более низкая частота активного предъявления жалоб, обусловленных НЯ, подтверждает приемлемую переносимость левватиниба с эверолимусом. Косвенным свидетельством удовлетворительной переносимости режима является тот факт, что, несмотря на высокую частоту НЯ, у 85 % пациентов, вошедших в наблюдательное исследование, не снизился соматический статус.

Изменений структуры НЯ во втором анализе ROSLERCM не зарегистрировано. Спектр проявлений токсичности аналогичен данным РКИ 205 и РКИ 218 [6, 14, 15]. Новых видов НЯ в наблюдательной программе не зарегистрировано. Подробный анализ спектра

НЯ на фоне терапии левватинибом и эверолимусом опубликован ранее [7, 13].

### Заключение

Результаты второго анализа наблюдательного исследования ROSLERCM подтвердили ранее полученные результаты применения комбинации левватиниба с эверолимусом во 2-й и последующих линиях терапии распространенного ПКР, рефрактерного к антиангиогенному лечению, у неотобранных российских больных. Назначение комбинированной таргетной терапии при рефрактерном распространенном ПКР ассоциировано с высокой эффективностью, предсказуемым спектром НЯ и удовлетворительным профилем безопасности. ЧОО на лечение составила 17 %, контроля над опухолью – 72,9 %. Медиана БПВ достигла 14,9 мес, ОВ – 19,9 мес. НЯ развились у 86,8 % пациентов и достигли III–V степеней тяжести в 21,7 % случаев. Наиболее частыми НЯ III–IV степеней тяжести являлись диарея и АГ. Непереносимая токсичность послужила причиной для отмены комбинированной таргетной терапии в 3,1 %, перерыва в лечении – в 27,1 % и редукции дозы – в 25,6 % случаев. При сопоставлении данных наблюдательной программы с результатами регистрационного исследования отмечаются более низкая ЧОО и ОВ, сопоставимая БПВ и лучшая переносимость терапии левватинибом с эверолимусом у неотобранных больных, получающих лечение в широкой клинической практике.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Рак почки. РМЖ 2007;(14):1094–9. [Matveev V.B., Volkova M.I. Kidney cancer. RMJ 2007;(14):1094–9. (In Russ.)].
2. Клинические рекомендации «Рак parenхимы почки». Научный совет Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2020. Доступно по: [https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak\\_parenhimy\\_pochki.pdf](https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_parenhimy_pochki.pdf). [Clinical guidelines “Cancer of the renal parenchyma”. Scientific Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. Available at: [https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak\\_parenhimy\\_pochki.pdf](https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_parenhimy_pochki.pdf). (In Russ.)].
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer, version 1.2021. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney_blocks.pdf).
4. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019;30(5):706–20. DOI: 10.1093/annonc/mdz056.
5. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology (EAU), 2018. Pp. 34–40.
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.
7. Волкова М.И., Абдельгафур А.М., Айвазов М.Т. и др. Эффективность и безопасность комбинации левватиниба 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. [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. Onkourlogiya = Cancer Urology 2019;15(3):56–69. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-56-69.
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.
9. [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm).
10. IBM SPSS Statistics. Available at: <http://www.predictive.ru/software/statistics.htm>.
11. Инструкция по медицинскому применению препарата левватиниб. 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.)].
12. Инструкция по медицинскому применению препарата эверолимус. Регистраци-

онный номер: ЛП-002288. [Instruction on medical use of everolimus. Registration number: ЛП-002288. (In Russ.)].

13. Волкова М.И., Евсюкова О.И., Ольшанская А.С., Матвеев В.Б. Первый опыт применения комбинации ленватиниба и эверолимуса при распространенном почечно-клеточном раке, резистентном к антиангиогенной терапии, в широкой клинической практике России. Онкоурология

2018;14(1):76–86. [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. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-76-86.

14. 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.

15. Pal S., Puente J., Heng D.Y.C. et al. Phase 2 trial of lenvatinib at 2 starting doses + everolimus in renal cell carcinoma. Presented at: International Kidney Cancer Symposium 2020. November 6–7, 2020; Virtual. Available at: <https://bit.ly/3eBUijZ-7>, 2020.

#### Вклад авторов

М.И. Волкова: разработка дизайна исследования, сбор и анализ данных, написание текста статьи;

А.С. Калпинский, А.С. Ольшанская: сбор данных, написание текста статьи;

П.С. Борисов, В.Б. Матвеев, Б.Я. Алексеев, Е.В. Пеганова, А.Ф. Насретдинов, Е.В. Лымарь, Е.Г. Овчинникова, Т.А. Свеклина, Е.А. Усынн, А.М. Абдельгафур, Е.А. Тарарова, Л.М. Шумова, А.С. Беленков, И.Ю. Долгов, Н.Г. Пономарева, И.В. Евстигнеева, А.Н. Иванов, А.Р. Исаев, Р.В. Леоненков, А.В. Меских, М.Р. Мухитова, С.А. Орлова, И.В. Тесленок, М.М. Шегурова, М.Т. Айвазов, З.В. Амоев, К.Г. Бабина, А.А. Воронцова, Е.В. Карабина, Н.В. Кирдакова, И.Э. Шумская, Г.П. Колесников, Е.С. Кузьмина, Д.Х. Латипова, Е.С. Лютова, М.М. Фазль, А.Н. Чугарова, А.С. Антипин: сбор данных;

О.И. Евсюкова: сбор и анализ данных.

#### Authors' contributions

M.I. Volkova: developing the research design, data collection and analysis, article writing;

A.S. Kalpinskiy, A.S. Olshanskaya: data collection, article writing;

P.S. Borisov, V.B. Matveev, B.Ya. Alekseev, E.V. Peganova, A.F. Nasretdinov, E.V. Lyamar, E.G. Ovchinnikova, T.A. Sveklina, E.A. Usynin, A.M. Abdelgafur, E.A. Tararova, L.M. Shumova, A.S. Belenkov, I.Yu. Dolgov, N.G. Ponomareva, I.V. Evstigneeva, A.N. Ivanov, A.R. Isaev, R.V. Leonenkov, A.V. Meskikh, M.R. Mukhitova, S.A. Orlova, I.V. Teslenok, M.M. Shegurova, M.T. Ayvazov, Z.V. Amoev, K.G. Babina, A.A. Vorontsova, E.V. Karabina, N.V. Kirdakova, I.E. Shumskaya, G.P. Kolesnikov, E.S. Kuzmina, D.Kh. Latipova, E.S. Lyutova, M.M. Fael, A.N. Chugarova, A.S. Antipin: data collection;

O.I. Evsyukova: data collection and analysis.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

М.И. Волкова / M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

А.С. Калпинский / A.S. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>

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. Ольшанская / A.S. Olshanskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>

В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

А.Ф. Насретдинов / A.F. Nasretdinov: <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>

Е.Г. Овчинникова / E.G. Ovchinnikova: <https://orcid.org/0000-0002-9254-8916>

Е.А. Усынн / E.A. Usynin: <https://orcid.org/0000-0001-7127-0188>

А.М. Абдельгафур / A.M. Abdelgafur: <https://orcid.org/0000-0002-8917-5610>

Р.В. Леоненков / R.V. Leonenkov: <https://orcid.org/0000-0001-9710-2406>

М.Р. Мухитова / M.R. Mukhitova: <https://orcid.org/0000-0002-0741-624X>

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>

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>

М.М. Фазль / M.M. Fael: <https://orcid.org/0000-0001-7588-665X>

А.С. Антипин / A.S. Antipin: <https://orcid.org/0000-0003-3147-7023>

**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.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 15.02.2021. **Принята к публикации:** 19.03.2021.

**Article submitted:** 15.02.2021. **Accepted for publication:** 19.03.2021.