

Эффективность комбинации лenvатиниба и эверолимуса при метастатическом почечно-клеточном раке у больных с резистентностью к таргетному лечению в реальной клинической практике: обзор и клинические случаи

Р. Р. Рахимов¹, А. В. Султанбаев¹, К. В. Меньшиков^{1,2}, А. Ф. Насретдинов¹,
Ш. И. Мусин¹, О. Н. Липатов^{1,2}, В. А. Сураваткин¹

¹ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, г. Уфа,

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

РЕЗЮМЕ

Ежегодно в мире регистрируется 400000 новых случаев почечно-клеточного рака (ПКР) и 175000 летальных исходов. Доступные в настоящее время передовые методы лечения ПКР обладают меньшей токсичностью, чем ранее применявшиеся терапевтические средства, но лекарственная устойчивость по-прежнему остается клинически значимой проблемой. Лекарственная устойчивость возникает в результате ангиогенного перехода через активацию путей, которые не зависят от VEGF-мишеней большинства методов лечения первой линии. Ленватиниб с эверолимусом могут бороться с резистентностью для увеличения как выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости у пациентов с метастатическим ПКР согласно проведенным клиническим исследованиям.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак почки, лenvатиниб, эверолимус, таргетная терапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют о том, что данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай».

Финансирование. Первый автор получил гонорар за создание данной публикации. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

The effectiveness of the combination of lenvatinib and everolimus in metastatic renal cell carcinoma in patients with resistance to targeted treatment in real clinical practice

R. R. Rakhimov¹, A. V. Sultanbayev¹, K. V. Menshikov^{1,2}, A. F. Nasretdinov¹,
Sh. I. Musin¹, O. N. Lipatov^{1,2}, V. A. Suravtkin¹

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia, Republic of Bashkortostan

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, Republic of Bashkortostan

SUMMARY

Every year, 400,000 new cases of renal cell carcinoma (RCC) and 175,000 deaths are registered worldwide. Currently available advanced treatments for RCC have less toxicity than previously used therapeutic agents, but drug resistance remains a clinically significant problem. Drug resistance occurs as a result of angiogenic transition through activation of pathways that do not depend on VEGF targets of most first-line treatments. Lenvatinib with everolimus can fight resistance to increase both progression-free survival and overall survival in patients with metastatic RCC according to clinical studies.

KEYWORDS: kidney cancer, lenvatinib, everolimus, targeted therapy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that this publication was prepared with the financial support of Eisai.

Funding. The first author received royalties for producing this publication. The authors bear full responsibility for the content of the publication and editorial decisions.

Введение

Многообразие терапии метастатического почечно-клеточного рака (МПКР) постоянно меняется с постоянным утверждением новых методов лечения в первой и второй линии. Предпочтительными препаратами первой линии в лечении МПКР являются ингибиторы тирозинкиназы, нацеленные на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) (сунитиниб, пазопаниб или кабозантиниб) и комбинированные ингибиторы иммунных контрольных точек (ипилимумаб плюс ниволумаб и акситиниб плюс пембролизумаб) [1–3]. Однако у значительной доли (примерно 20%) пациентов опухоли прогрессируют во время лечения первой линии и требуют последующего лечения. Было

одобрено несколько схем лечения второй линии со следующими предпочтительными вариантами: кабозантиниб, ниволумаб, лenvатиниб плюс эверолимус и акситиниб [4, 5]. Однако, учитывая изменение парадигмы лечения метастатического ПКР в пользу иммунотерапии по сравнению с таргетной терапией, одобрение терапии второй линии на основе клинических исследований с использованием различных контрольных групп и в разных препаратах первой линии терапии, а также разнообразную популяцию пациентов с точки зрения группы риска и результата патогистологии, клиницистам становится все сложнее принять решение об оптимальной терапии больных в последующих линиях лечения [6–8].

Механизм действия и клинические исследования

Пациенты, рефрактерные к терапии МКПР первой линии либо таргетной терапией, либо иммунотерапией, представляют особый интерес, поскольку у них мрачный прогноз из-за плохого ответа на последующую терапию тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ), нацеленных на VEGF, или ингибиторами mTOR. Поэтому крайне важно тщательно подбирать лечение второй и последующих линий. Обход механизмов, лежащих в основе устойчивости к ТКИ, нацеленным на VEGF, с использованием ангиогенного перехода за счет усиления регуляции фактора роста фибробластов (FGF)- была показана соответствующая сигнализация. Таким образом, одновременное ингибирование путей VEGF и FGF с использованием многоцелевого ТКИ является рациональным подходом и вызывает значительный интерес и доказательства. Ленватиниб является мощным многоцелевым ТКИ, который ингибирует рецепторы VEGF 1–3, рецепторы FGF 14, рецептор фактора роста тромбоцитов- β , RET и KIT. В дополнение к путям VEGF и FGF, путь mTOR также был вовлечен в развитие МКПР. В Соединенных Штатах схема, сочетающая ленватиниб и эверолимус (ингибитор mTOR), была одобрена в качестве лечения второй линии у пациентов с МКПР, которым не удалось провести таргетную терапию с предшествующей антиангиогенной ТКИ [9, 10].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило использование комбинации ленватиниба и эверолимуса для лечения распространенного или метастатического почечно-клеточного рака в мае 2016 г. Впервые тирозинкиназный ингибитор и mTOR ингибитор были скомбинированы столь успешно для лечения во второй линии пациентов с прогрессией почечно-клеточного рака после терапии направленной против VEGF. Одобрение комбинации вышеупомянутых препаратов было основано на результатах рандомизированного многоцентрового открытого клинического исследования фазы 2, в котором участвовали 153 пациента. Ленватиниб с эверолимусом получали 51 больной, только ленватиниб 52 пациента, эверолимус в монорежиме приняли 50 больных. Медиана выживаемости без прогрессирования была больше в группе пациентов, которые получили ленватиниб с эверолимусом (14,6 месяцев) по сравнению с группой эверолимуса (5,5 месяцев) и группой больных, получавших ленватиниб в монорежиме (7,4 месяцев). Также была оценена безопасность вышеописанного лечения [11–13]. Нежелательные явления 3–4 степени чаще наблюдались в группе с ленватинибом 79 %, реже при использовании комбинированной терапии ленватиниба с эверолимусом 71 %, и только эверолимуса 50 %. Из нежелательных явлений на терапии ленватиниб с эверолимусом наиболее часто была зарегистрирована диарея в 20 % [14–17].

Nicholas J. Vogelzang с соавторами опубликовали статью, посвященную эффективности ленватиниба и эверолимуса у тяжело предлеченных больных США с распространенной или метастатической почечно-клеточной карциномой в реальной клинической практике. 79 пациентов было включено в данное исследование. Среднее число предшествующих линий терапии составляло 3 (диапазон 1–8). Непосредственно перед началом терапии ленватинибом с эверолимусом 39,2 % пациентов получали лечение на основе

иммунотерапии, а 50,6 % – ингибиторы тирозинкиназы. Среднее время до прекращения лечения составило 5,7 месяца (95 % ДИ 3,3–6,9). Объективный показатель ответа составил 55,7 % (1,6 % полного ответа и 54,1 % с частичным ответом). Средняя продолжительность ответа составила 9,7 месяца (95 % ДИ, 5,8–17,1). Медиана выживаемости без прогрессирования для пациентов, получавших ленватиниб с эверолимусом после иммунотерапии, составила 6,4 месяца (95 % ДИ 4,1–10,8), а после ингибиторов тирозинкиназы – 5,7 месяца (95 % ДИ 4,1–10,5). Медиана общей выживаемости составила 14,8 месяцев (95 % ДИ, 10,2–23,9) [18–20].

Masahiro Matsuki с коллегами изучали механизм, который лежит в основе эффективности терапии ленватиниба с эверолимусом при метастатическом почечно-клеточном раке. Они полагают, что вышеописанная комбинация препаратов ингибирует ангиогенез и оказывает прямой противоопухолевый эффект, который приводит к регрессии опухоли ксенотрансплантата. Одновременное направленное действие на VEGFR/FGFR и нижележащий mTOR путь в эндотелиальных клетках потенциально усиливает антиангиогенные фенотипы отдельных агентов [21–23].

Повышенная активность этого комбинированного лечения обусловлена следующими действиями двух отдельных соединений: ленватиниб и эверолимус аддитивно или синергически ингибируют ангиогенез, вызванный FGF, а также VEGF. Ленватиниб обладает мощной антиангиогенной активностью, тогда как эверолимус оказывает прямое противоопухолевое действие. Ленватиниб и эверолимус обладают синергизмом при ингибировании роста опухоли, вызванного FGF [24, 25]. Нацеливание на несколько онкогенных путей с помощью комбинаций молекулярно нацеленных агентов повышает эффективность монотерапии или помогает преодолеть резистентность, связанную с ней. Комбинация ленватиниба и эверолимуса нацелена как на рост опухолевых клеток, так и на ангиогенез [26, 27]. Поэтому комбинированное лечение препаратами, которые индивидуально нацелены на опухолевые клетки, а также на неопухолевые клетки, которые вносят вклад в микроокружение опухоли, которая является мощной опцией лечения для подавления роста опухоли (*рис. 1*) [28].

Chung-Han Lee провел корреляционный анализ биомаркеров сыворотки крови в исследовании фазы 2 ленватиниб плюс эверолимус у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком. В настоящее время нет биомаркеров, на основе которых можно прогнозировать эффективность лечения таргетными препаратами метастатического почечно-клеточного рака. Внутриопухолевая гетерогенность связана с неэффективностью лечения и развитием резистентности к противоопухолевым препаратам. Кроме того, гетерогенность опухолей ПКР затрудняет идентификацию тканевых прогностических биомаркеров. Использование циркулирующих биомаркеров, полученных из периферической крови, остается активным полем для изучения [29–32]. Он с коллегами создали композитные шкалы биомаркеров (КШБ) на основе концентраций белков в периферической крови пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком из исследования 205 для оценки бенефита от комбинации ленватиниба с эверолимусом. Низкий показатель находился в интервале 0–2. Высокий показатель был 3–5. Биомаркеры,

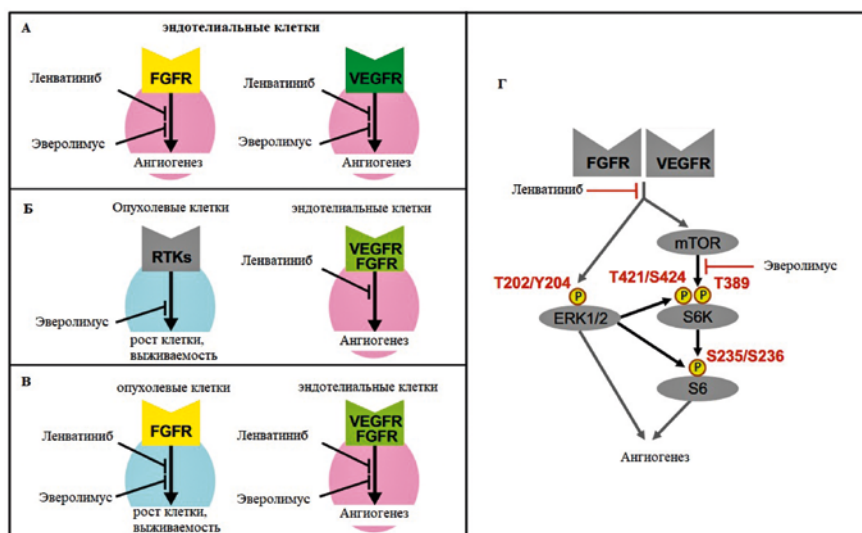


Рисунок 1. Схематические модели множественных механизмов действия, лежащих в основе противоопухолевой активности комбинированного лечения леватинибом плюс эверолимусом при почечно-клеточном раке. А. Комбинация Лenvатиниба и эверолимуса усиливает ингибирование как фактора роста фибробластов (FGF), так и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), индуцированного опухолевым ангиогенезом. Б. Лenvатиниб ингибирует ангиогенез опухоли, а эверолимус ингибирует пролиферацию опухолевых клеток, что приводит к усилению противоопухолевой активности в отношении ПКР. В. Лenvатиниб и эверолимус кооперируют для усиления активности против пролиферации клеток ПКР, которая зависит от сигнального пути рецептора FGF (FGFR). Г. Механистическая модель двойного ингибирования рецептора VEGF (VEGFR)/FGFR и последующего сигнального пути mTOR. Повышенное ингибирование фосфорилирования в S6K (T421/S424) и S6 (S235/S236) вследствие комбинированного лечения лenvатинибом плюс эверолимусом может быть результатом двойного ингибирования как Erk1/2, так и сигнального пути mTOR. RTK рецептор тирозинкиназы [28].

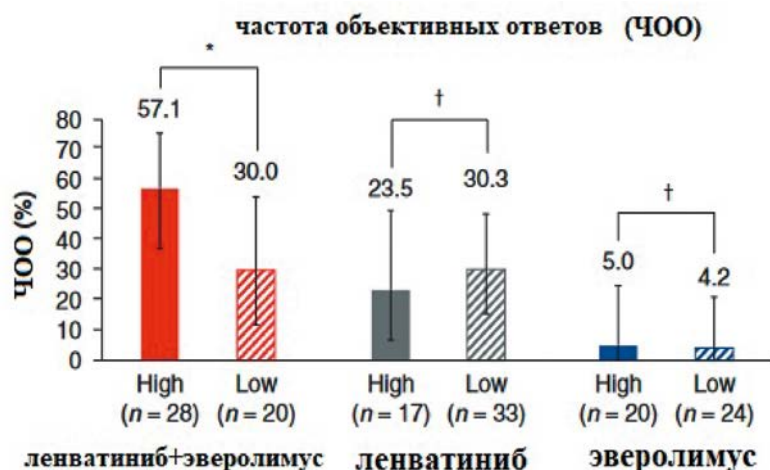


Рисунок 2. Частота объективных ответов и показатель КШБ [34].

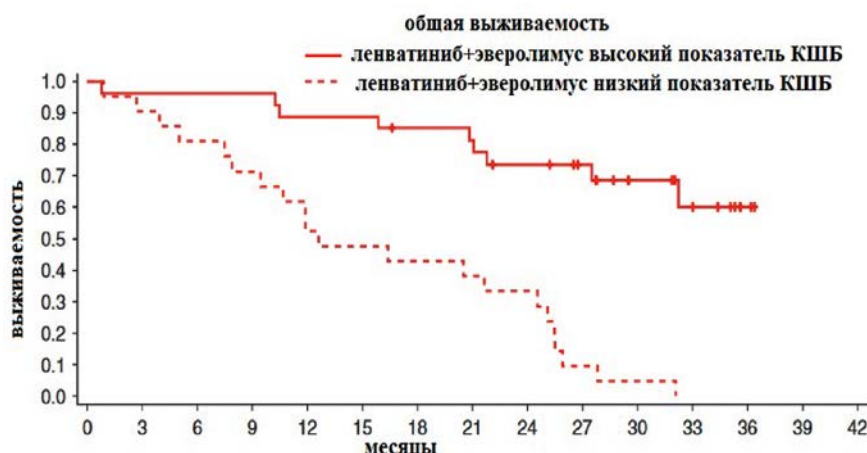


Рисунок 3. Общая выживаемость и показатель КШБ [34].

которые наиболее сильно коррелируют с выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью. ANG-2 ангиопоэтин-2, FDR – частота ложных открытий, HGF фактор роста гепатоцитов, IL- 18, IL- 18BP интерлейкина-18 связывающего белка, M-CSF, колони-естимулирующие фактор макрофагов, MIG monokine, индуцированных гамма-интерферона, TIMP-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, VEGF фактора роста эндотелия сосудов[33].

Биомаркеры: IMP-1, M-CSF, IL-18BP, ANG-2, VEGF коррелировали с общей выживаемостью больных с МПКР. Биомаркеры: HGF, MIG, IL-18BP, IL-18, ANG-2, ассоциировались с выживаемостью пациентов без прогрессирования. В данном исследовании участвовали 147 пациентов. 49 больных получали лenvатиниб 18 мг с эверолимусом 5мг, 51 пациент принимали лenvатиниб 24 мг в монорежиме, 47 больных лечили только эверолимусом 10 мг. Цикл был 28 дней. Ассоциации между группами композитных шкал биомаркеров (высокий и низкий показатели) и выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости были проанализированы с использованием одномерной регрессии Кокса и логарифмических тестов в каждой группе лечения. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе больных, которых лечили лenvатинибом с эверолимусом с высоким показателем КШБ была больше (20,1 месяц) как по сравнению с низким показателем КШБ (5,6 месяцев), так и по сравнению с группами лenvатиниба (3,6 месяцев) и с группой лenvатиниба (7,2 месяца) при высоком показателе КШБ. Однако, не было найдено значительных различий в медиане выживаемости без прогрессирования с низким показателем КШБ во всех трех вышеупомянутых группах. Частота объективных ответов в группе лечения лenvатиниб с эверолимусом была больше при высоком показателе КШБ (63%) по сравнению с низким показателем КШБ (23,8%) (рис. 2) [34]. Медиана общей выживаемости была больше в группе с высоким показателем КШБ (не была достигнута) по сравнению с группой с низким показателем КШБ (12 месяцев) (рис. 3) [34].

Композитная шкала биомаркеров может быть использована в реальной клинической практике, потому что

анализируется образец крови без необходимости оценки опухолевого биоптата. Это может помочь уменьшить количество осложнений и стоимость диагностики и лечения пациента. Можно сделать вывод, что больные с метастатическим почечно-клеточным раком с высоким показателем композитной шкалы биомаркеров могут иметь профит от лечения ленватинибом с эверолимусом во второй линии лечения.

Клинический случай 1

Больной И., 53 лет. Заболел в 2015 г. Проведено КТ ОБП до операции. Левая почка была увеличена и деформирована объемным образованием с нечеткими и неровными контурами, неоднородной структуры плотностью 8–41 Ну, размерами 12,1 × 11,2 × 10,0 см с признаками инвазии в синус почки (сосудистую ножку) и капсулу почки (локализация образования в верхней и средней трети почки). В марте 2015 было выполнено плановое оперативное лечение в объеме левосторонней радикальной нефрэктомии. Патогистология: светлоклеточный рак почки с инвазивно-инфильтрирующим ростом, альвеолярного строения с некрозами и участками гиалиноза. Выставлен диагноз: Рак левой почки стадия II T2N0M0 группа III.

В последующем наблюдался у онкоуролога ГАУЗ РКОД Минздрава РБ каждые 3 месяца. У пациента сформировалась левосторонняя послеоперационная вентральная грыжа. На КТ ОГК, ОБП в феврале 2017 г. были обнаружены образования в легких и правом надпочечнике. В обоих легких множественные были округлые очаги мягкой плотности диаметром до 7 мм, накапливающие контраст. В теле правого надпочечника было овальное изоденсивное образование с четким, ровным контуром размерами 14–16,5 мм, интимно прилежащее к нижней полой вене. Заключение: метастазы в легкие, правый надпочечник. Ему была назначена первая линия терапии ингибитором протеинтирозинкиназы сунитиниб, который он принимал до июня 2019 г. На контрольном КТ ОГК, ОБП обнаружено увеличение размеров таргетного метастатического очага в S7 левого легкого–12 × 17 мм (ранее

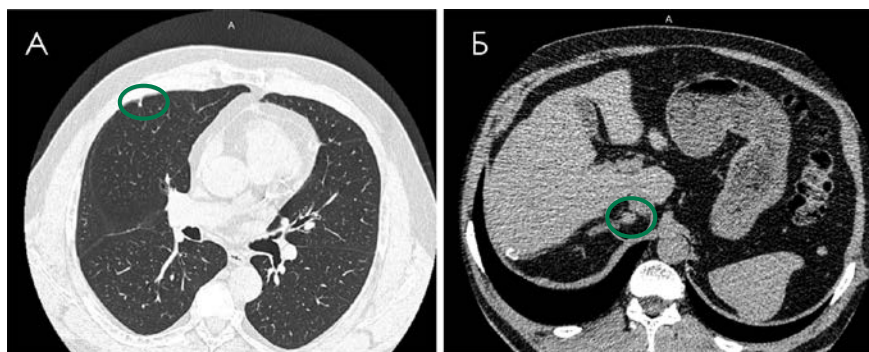


Рисунок 4. А. КТ ОГК. Метастаз в средней доле правого легкого. Б. КТ ОБП. Метастаз в правом надпочечнике. МТС обведены зеленым цветом. Собственное наблюдение.

8,5–10 мм), а также нетаргетных очагов в паренхиме легких. В теле правого надпочечника отмечено увеличение размеров метастаза до 16 × 26 мм с более активным контрастным усилением, с компрессией и тесным прилеганием к нижней полой вене.

Был проведен онкологический консилиум. Рекомендовано сменить схему противоопухолевой лекарственной терапии на режим ленватиниб 18 мг и эверолимус 5 мг с ежедневным приемом. Пациент начал ранее упомянутое лечение со 2 сентября 2019 г. После 3 курсов проведено КТ ОГК, ОБП в декабре 2019 г. Описание: в S4 правого легкого определялось очаговое образование, прилежащее к междолевой плевре неправильной формы размерами 5,5 × 3,5 × 3,3 мм, мягкой плотности +37+77 ед. Н, с кальциевыми включениями плотностью до +125 ед. Н, с четкими, ровными контурами. В проекции тела правого надпочечника определялось образование диаметром 15 мм плотностью +19+36 ед. Н., однородной структуры. Заключение: частичный ответ.

Проведено 6 курсов таргетной терапии в вышеописанном режиме. Выполнено КТ ОГК, ОБП в конце июня 2020 г. В средней доле правого легкого определялось очаговое образование, которое прилежало к междолевой плевре неправильной формы размерами 3,8 × 3 × 3,2 мм, мягкой плотности +37+70 ед. Н, с кальциевыми включениями плотностью до +125 ед. Н, с четкими, ровными контурами. В проекции тела правого надпочечника определялось образование диаметром 12 мм плотностью +19+36 ед. Н., однородной структуры. Заключение: стабилизация (рис. 4 а, б).

Проведено 5 курсов таргетной терапии в режиме ленватиниб 18 мг в сутки внутрь и эверолимус 5 мг в сутки внутрь.

В декабре 2020 года было пройдено контрольное КТ ОГК, ОБП. В легких с обеих сторон, преимущественно субплеврально, определялись немногочисленные очаги размерами до 5 мм. В теле правого надпочечника определялось образование, с нечеткими, неровными контурами, неоднородной структуры, размером 14 × 12 мм, плотностью +35 ед. Н. При контрастировании накапливает КВ до +78 ед. Н. Заключение: стабилизация (рис. 5 а, б, в).

Проведено 6 курсов терапии в вышеупомянутом режиме. В июне 2021 г. пройдено КТ ОГК, ОБП. В легких с обеих сторон, преимущественно субплеврально, определялись немногочисленные очаги размерами до 5 мм. В теле правого надпочечника определялось образование, с нечеткими, неровными контурами, неоднородной структуры, размером 15 × 14 мм, плотностью +35 ед. Н., накапливает КВ до +63 ед. Н. Заключение: стабилизация (рис. 6 а, б, в).

Проведено еще 6 курсов противоопухолевой лекарственной терапии в прежнем режиме.

Пациент получил всего 26-й курс 2 линии противоопухолевой лекарственной терапии в режиме: ленватиниб 18 мг + эверолимус 5 мг ежедневно.

Выживаемость без прогрессирования не была достигнута. Он получал противоопухолевую лекарственную терапию в вышеупомянутом режиме в течение 2 лет 2 месяцев.

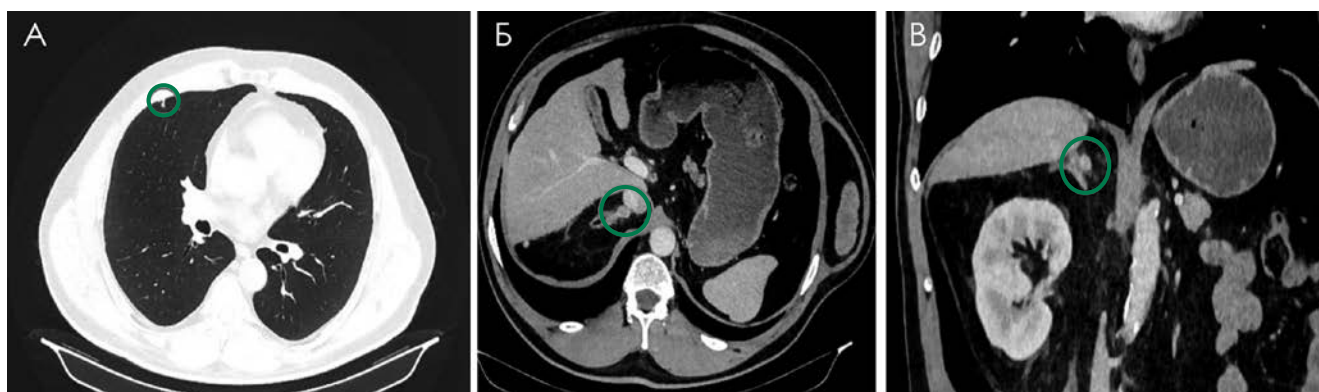


Рисунок 5. А. КТ ОГК. Метастаз в средней доле правого легкого. Б, В. КТ ОБП. Метастаз в правом надпочечнике. МТС обведены зеленым цветом. Собственное наблюдение.

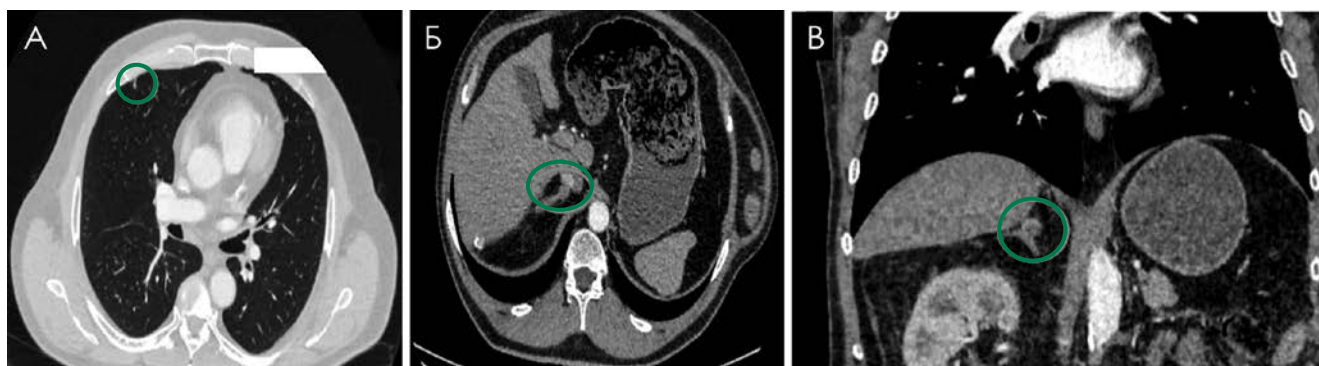


Рисунок 6. А. КТ ОГК. Метастаз в средней доле правого легкого. Б, В. КТ ОБП. Метастаз в правом надпочечнике. МТС обведены зеленым цветом. Собственное наблюдение.

Клинический случай 2

Пациенту М., 1958 г.р. в 1982 году выполнили нефрэктомиию слева по поводу терминального гидронефроза. Заболел в октябре 2016 г. Выполнена операция: лапароскопическая резекция среднего сегмента единственной правой почки. Диагноз: Рак левой почки стадия II T2N0M0 группа III.

Патогистология: светлоклеточный почечно-клеточный рак. При динамическом наблюдении через 6 месяцев выявлено мультифокальное поражение единственной правой почки.

В августе 2017 г. произведена лапароскопическая повторная резекция единственной правой почки с адреналэктомией в клинике БГМУ. Патогистология: светлоклеточная почечно – клеточная карцинома с прорастанием в стенку крупного сосуда и псевдокапсулу. Метастаз светлоклеточной карциномы в надпочечник. В августе 2017 г. был зарегистрирован рецидив рака правой почки.

Проведено КТ ОБП в конце июля 2017 г. При фазовом контрастировании на КТ признаки рецидива объемного образования единственной правой почки с очаговым метастатическим поражением в латеральную ножку правого надпочечника.

Пациент получал сорафениб 800 мг в сутки. В рамках предлучевой подготовки в ноябре 2017 г. проведена имплантация 4-х референсных меток в паренхиму единственной правой почки под ультразвуковым наведением. Проведен курс стереотаксической лучевой терапии на аппарате «Кибернож» с 25.12.2017 г. – 27.12.2017 г. СОД 36 Гр. Принимал сорафениб 800 мг ежедневно.

Пациент прошел МРТ ОБП в ноябре 2018 г. В S6 и S7 печени определялись объемные образования неоднородной структуры с неровными контурами, неоднородной интенсивности сигнала. В верхнем полюсе паренхимы правой

почки определялось патологическое образование с неровными контурами размерами 37 × 23 × 36 мм. Передний контур почки неровный, в кортикальном слое определялось участок повышенной интенсивности сигнала, из которого исходило образование размерами 55 × 38 × 48 мм. Оба образования активно неравномерно накапливали контраст в артериальную и венозную фазы с незначительным снижением контрастирования в более поздние фазы.

КТ ОБП от ноября 2019 г. В легких было несколько округлых гиперваскулярных очагов по всем полям размерами до 8,5 мм. Слева гиперваскулярный бронхопульмональный лимфоузел 29 × 22 мм. Правую долю печени субтотально занимало массивное многоузловое гиперваскулярное образование размерами 169 × 145 × 150 мм с неровными контурами, неоднородной структуры, интимно прилежало к зоне резекции правой почки, прорастало в передний верхний сегмент правой почки. В правой и левой долях печени было несколько «сателлитов» до 23 мм. В паренхиме селезенки определялись несколько гиперваскулярных, неоднородных очагов до 43 мм в диаметре. Просвет почечной вены субтотально был заполнен гиперваскулярным образованием (в нижнюю полую вену не распространялось). Гиперваскулярные правые поясничные лимфоузлы были до 24 × 13 мм, единичный по брыжейке слепой кишки до 27 × 25 мм. По брюшине париетальной и висцеральной (по слепой, сигмовидной и подвздошной кишкам), в параректальной клетчатке отмечались гиперваскулярные конгломераты до 50 × 28 мм (рис. 7).

КТ картина ОБП, ОЗП, ОМТ от ноября 2019 г. была зарегистрирована прогрессии рака почки. Пациенту был сменен режим противоопухолевой лекарственной терапии на леватиниб 18 мг ежедневно + эверолимус 5 мг ежедневно с 21.11.2019 г.



Рисунок 7. КТ ОБП. Рецидив рака правой почки с прорастанием и метастазированием в печень и селезенку. Собственное наблюдение.

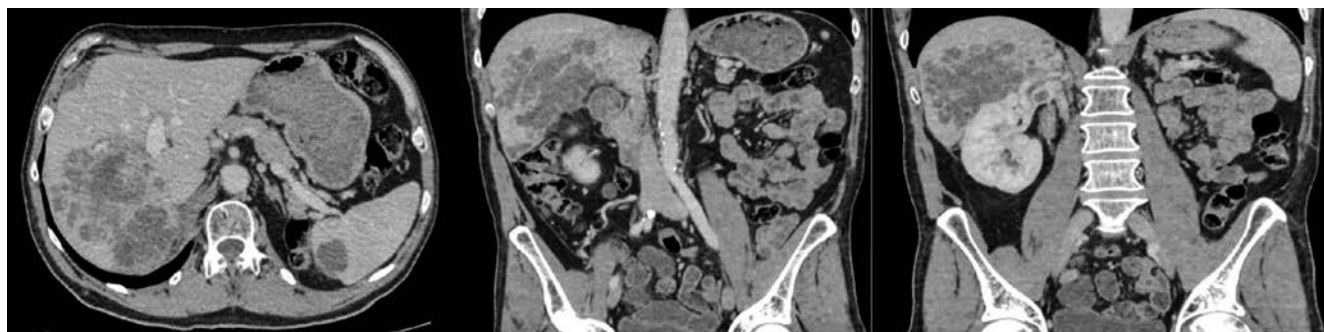


Рисунок 8. КТ ОБП. Метастатическая кистозная трансформация печени и селезенки. Частичный ответ. Собственное наблюдение.

КТ ОБП выполнено в марте 2020 г. В легких было несколько округлых гиперваскулярных очажков по всем полям, размером до 6 мм (были до 8,5 мм). Левосторонний бронхопьюмональный лимфоузел был размерами 23×15 мм, выглядел в виде субтотальной зоны распада (был гиперваскулярный 29×22 мм). Правую долю печени субтотально занимало массивное, многоузловое образование $\approx 113 \times 91 \times 102$ мм (было гиперваскулярное $\approx 169 \times 145 \times 150$ мм), с неровными конурами, неоднородной структуры (преимущественно кистозной – распад), интимно прилежало к зоне резекции правой почки, прорастало в передний верхний сегмент правой почки. В правой и левой долях печени было несколько «сателлитов» до 16 мм (были до 23 мм), также кистозной структуры. В паренхиме селезенки было несколько кистозных очагов до 35 мм (были гиперваскулярные до 43 мм) в диаметре. Просвет почечной вены был частично заполнен кистозным образованием. Ранее был субтотально заполнен гиперваскулярным образованием. Правые поясничные лимфоузлы частично кистозной структуры до 12×7 мм (были гиперваскулярные до 24×13 мм), отмечен единичный лимфоузел по брыжейке слепой кишки до 15×15 мм кистозной структуры (был гиперваскулярный 27×25 мм). По брюшине париетальной и висцеральной (по слепой, сигмовидной и подвздошной кишкам), в параректальной клетчатке были неправильной формы кистозные очаги до 36×32 мм. Ранее были гиперваскулярные конгломераты до 50×28 мм. Заключение: частичный ответ (рис. 8).

Продолжена таргетная терапия в прежнем режиме. КТ ОБП произведено в конце ноября 2020 г. Сохранились мелкие субплевральные очаги в легких размерами до 0,4 см по типу пневмофиброза. В паренхиме правой доли печени определялись множественные гиподенсивные очаги и конгломераты очагов, с нечеткими неровными контурами, размерами до $7,3 \times 5,5$ см в S7, плотность 22 ед. НУ, в толще

конгломерата была частично паренхима правой почки. В паренхиме селезенки определялись гиподенсивные образования, с нечеткими неровными контурами, размерами до $3,4 \times 2,8$ см, плотность 8 ед. НУ. Правый надпочечник четко не визуализировался, в проекции которого отмечен патологический участок, с нечеткими неровными контурами, без четких границ, плотность 14–18 ед. НУ. Он прилежал к правой доле печени и диафрагме. В верхнем полюсе правой почки определялось гиподенсивное многоузловое образование, с нечеткими бугристыми контурами, неоднородной структуры, сливающееся с паренхимой печени, общими размерами в почке и печени до $4,9 \times 3,8$ см, плотность 14–16 ед. НУ, деформировало чашечно-лоханочную систему правой почки. Образования по брюшине, преимущественно в гипогастрии, были размерами до $3,6 \times 2,5$ см плотностью 12–19 ед. НУ. Заключение: частичный ответ.

Больной продолжил прием левнатиниба 18 мг ежедневно с эверолимусом 5 мг ежедневно.

Произведено КТ ОБП в конце марта 2021 г. Описание. Преимущественно в задних сегментах легких субплевально очаги по типу пневмофиброза. В паренхиме правой доли печени определялись множественные гиподенсивные очаги и конгломераты очагов, с нечеткими неровными контурами, общими размерами до 43×81 мм, плотность 24 ед. НУ, в толще конгломерата частично паренхима правой почки. Селезенка размеры не увеличены, контуры ровные, неоднородной структуры за счет гиподенсивного образования 14 ед. НУ, размером 25×29 мм, с четкими неровными контурами. В верхнем полюсе правой почки определялось гиподенсивное многоузловое образование, с нечеткими бугристыми контурами, неоднородной структуры, сливающееся с паренхимой печени, общими размерами в почке и печени до 40×53 мм, плотностью 14–16 ед. НУ. Оно деформирует ЧЛС правой почки. Деформирует фасцию Герота с инвазией на этом уровне.

Образования по брюшине 19 ед.НУ, размерами 10×18 мм в гипогастрии, в малом тазу по брюшине слева размерами 17×36 мм, 21×24 мм, справа – 12×17 мм. Заключение: стабилизация рака почки (рис. 9).

Пациент продолжил таргетную терапию на лenvатинибе и эверолимусе в вышеупомянутом режиме.

На КТ ОБП от июля 2021 г. в паренхиме правой доли печени определялись множественные гиподенсивные очаги и конгломераты очагов, с нечеткими неровными контурами, общими размерами до 61×79 мм, (ранее – 43×81 мм), плотностью 24 ед. НУ, в толще конгломерата была частично паренхима верхнего полюса правой почки. Селезенка была неоднородной структуры за счет гиподенсивного образования 14 ед. НУ, размером 25×29 мм, с четкими неровными контурами. Образования по брюшине 19 ед. НУ, размерами 10×18 мм в гипогастрии, в малом тазу по брюшине слева размерами 17×36 мм, 21×24 мм, справа – 12×17 мм соответственно. Заключение: стабилизация рака почки (рис. 10).

Пациент получил 22-й курса 2 линии противоопухолевой лекарственной терапии в режиме: лenvатиниб 18 м + эверолимус 5 мг.

Выживаемость без прогрессирования также не была достигнута, как у первого пациента. Пациент получал ранее упомянутое лечение в течение 2 лет.

Обсуждение

Chung-Nan Lee провел анализ качества времени без симптомов или токсичности (Q-TWiST) для комбинации лenvатиниб с эверолимусом и монотерапии эверолимусом у пациентов с распространенной почечно-клеточной карциномой. Данный анализ был основан на исследовании Study-205. Он пришел к заключению, что комбинированная терапия лenvатинибом

с эверолимусом показала значительное клиническое удлинение времени выживаемости с хорошим качеством жизни в сравнении монотерапией эверолимусом у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком [35, 36].

Однако, в исследовании реальной клинической практики Nicholas J. Vogelzang показал, что у 37% пациентов было снижение дозы лenvатиниба и у 11% пациентов было снижение дозы эверолимуса. Двадцать один (27%) из 79 пациентов прекратили прием лenvатиниба с эверолимусом из-за токсичности [37, 38]. Необходимы дальнейшие исследования для оценки причин снижения дозы. Результаты предыдущих клинических испытаний показали, что лenvатиниб с эверолимусом хорошо переносится, что может свидетельствовать об эффективности на основе выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. В клиническом исследовании фазы 2 выборка из 51 пациента имела медиану выживаемости без прогрессирования 14,6 месяцев (95% ДИ, 5,9–20,1). Motzer и соавт. (2015) определили оценки для общей выживаемости как 25,5 месяцев (95% ДИ, 16,4–NA), с минимальным сроком наблюдения 18 месяцев при лечении во второй линии в клиническом исследовании фазы 2. В описанных клинических случаях мы видим довольно продолжительную выживаемость без прогрессирования в течение 2 лет, которая до настоящего времени не достигнута. В обоих случаях наблюдался сначала частичный ответ с достаточно продолжительной стабилизацией рака почки. Нежелательных явлений 3 и 4 степени не было [39, 40].

Заключение

Результаты упомянутых клинических исследований, клинических примеров свидетельствуют о благоприятном клиническом профиле приема лenvатиниба с эверолимусом.

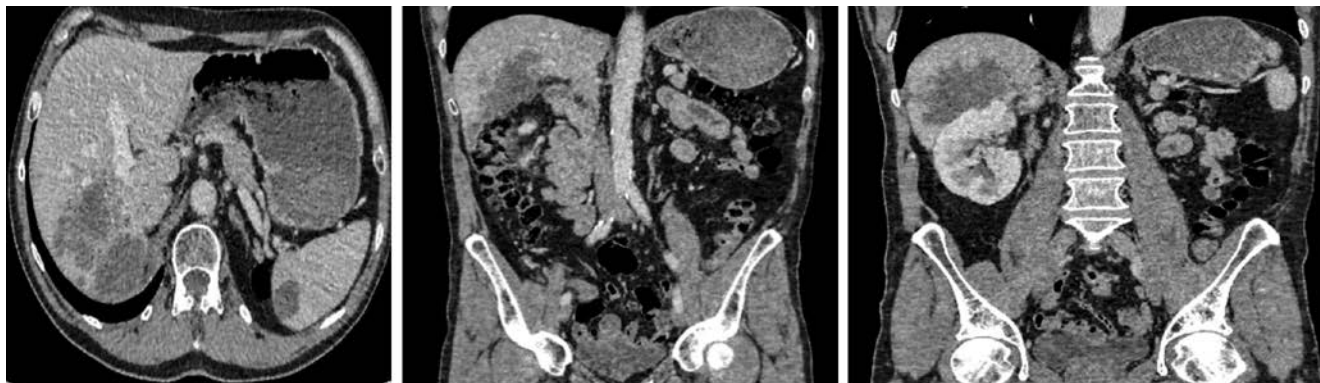


Рисунок 9. КТ ОБП. Стабилизация. Собственное наблюдение.



Рисунок 10. КТ ОБП. Стабилизация. Собственное наблюдение.

сом, демонстрируя реальные клинические преимущества в ответе опухоли на лечение и выживаемости пациентов с распространенным почечно-клеточным раком. Будущие исследования могут расширить эти знания, чтобы учесть характеристики пациентов, связанных с исходами комбинированной терапии левнатинибом и эверолимусом в реальной клинической практике.

Список литературы / References

1. Song X.D., Tian Y.N., Li H. et al. Research progress on advanced renal cell carcinoma. *J Int Med Res* 2020; 48: 30060502924265.
2. Jonasch E. NCCN Guidelines updates: management of metastatic kidney cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019; 17:587–589. [PubMed: 31117033]
3. Ellithi M., Elhair R., Chang G.V., Abdallah M.A. Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors: Ifs-Ending Adverse Reactions and More. *Cureus*. 2020 Feb 10;12(2): e6935.
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; 30:706–720. [PubMed: 30788497]
5. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer. Version 2.2020 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf; Accessed 8 November 2019.
6. Cella D., Grünwald V., Escudier B. et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 297–310.
7. Wiele A.J., Bathala T.K., Hahn A.W. et al. Lenvatinib with or Without Everolimus in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma After Immune Checkpoint Inhibitors and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor Therapies. *Oncologist*. 2021 Jun;26(6):476–482.
8. Pal S.K., Puentef J., Heng DYC et al. Assessing the Safety and Efficacy of Two Starting Doses of Lenvatinib Plus Everolimus in Patients with Renal Cell Carcinoma: A Randomized Phase 2 Trial. *Eur Urol*. 2022 Sep;82(3):283–292. doi: 10.1016/j.euro.2021.12.024.
9. Hamieh L., Beck R.L., Le V.H., Hsieh J.J. The Efficacy of Lenvatinib Plus Everolimus in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Exhibiting Primary Resistance to Front-Line Targeted Therapy or Immunotherapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 Aug;18(4):252–257.e2. doi: 10.1016/j.clgc.2020.03.003.
10. Zhang T., George D.J. Immunotherapy and targeted-therapy combinations mark a new era of kidney cancer treatment. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):586–588. doi: 10.1038/s41591-021-01320-x.
11. Motzer R.J., Taylor M.H., Evans TRJ et al. Lenvatinib dose, efficacy, and safety in the treatment of multiple malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2022 Apr;22(4):383–400. doi: 10.1080/14737140.2022.2039123.
12. Jacob A., Shook J., Hutson T. The implementation of lenvatinib/everolimus or lenvatinib/pembrolizumab combinations in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2021 Apr;21(4):365–372. doi: 10.1080/14737140.2021.1868994.
13. Leoneffi A., Leonardi F., Bersanelli M., Buti S. Clinical use of lenvatinib in combination with everolimus for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Ther Clin Risk Manag*. 2017; 13:799–806. [PubMed: 28721060]
14. Hutson T.E., Michaelson M.D., Kuzel T.M. et al. A Single-arm, Multicenter, Phase 2 Study of Lenvatinib Plus Everolimus in Patients with Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2021 Aug;80(2):162–170. doi: 10.1016/j.euro.2021.03.015.
15. Lenvima (lenvatinib) [prescribing information]; Woodcliff Lake, NJ: Eisai Inc.; 2020.
16. Molina A.M., Hutson T.E., Larkin J. et al. A phase 1b clinical trial of the multi-targeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in combination with everolimus for treatment of metastatic renal cell carcinoma (RCC). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014; 73:181–189. [PubMed: 24190702]
17. Delsante M., Monroy-Trujillo J.M., Carter-Monroy N. et al. Lenvatinib-related renal microangiopathy: a case series. *Virchows Arch*. 2022 Feb;480(2):467–473. doi: 10.1007/s00428-021-03114-5.
18. Hamieh L., Beck R.L., Le V.H., Hsieh J.J. The efficacy of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma exhibiting primary resistance to front-line targeted therapy or immunotherapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2020; 18:252–257.e2.
19. Yamamoto Y., Matsui J., Matsumura T. et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vasc Cell*. 2014; 6:18. [PubMed: 25197551]

20. Okamoto K., Kodama K., Takase K. et al. Antitumor activities of the targeted multi-tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) against RET gene fusion-driven tumor models. *Cancer Lett*. 2013; 340:97–103. [PubMed: 23856031]
21. Matsuki M., Adachi Y., Ozawa Y. et al. Targeting of tumor growth and angiogenesis underlies the enhanced antitumor activity of lenvatinib in combination with everolimus. *Cancer Sci*. 2017; 108:763–771. [PubMed: 28107584]
22. Molina A.M., Hutson T.E., Larkin J. et al. A phase 1b clinical trial of the multi-targeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in combination with everolimus for treatment of metastatic renal cell carcinoma (RCC). *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73: 181–89.
23. Zieli T., Gnetli L., Buti S. Activity of lenvatinib plus everolimus combination in a heavily pre-treated patient with papillary renal cell carcinoma: a case report. *Tumori*. 2020 Dec;106(6): NP79-NP83. doi: 10.1177/0300891620924472.
24. Liao Y., Hou H., Han Z., Liu Y. Systemic therapies for metastatic renal cell carcinoma in the second-line setting: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep 16;101(37): e30333. doi: 10.1097/MD.00000000000030333.
25. C. Lee, Y. Wan, A. Smit. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWIST) for lenvatinib plus everolimus versus everolimus monotherapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *European urology open science* 31(2021) 1–9.
26. Saad A.M., Gad M.M., Al-Husseini M.J., Rubhan I.A., Sonbol M.B. Ho T.H. Trends in renal-cell carcinoma incidence and mortality in the United States in the last 2 decades: A SEER-based study. *Clin Genitourin Cancer*. 2019; 17:46–57. e5.
27. Sonpavde G., Willey C.D., Sudarshan S. Fibroblast growth factor receptors as therapeutic targets in clear-cell renal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs* 2014; 23: 305–15.
28. Matsuki M., Adachi Y., Ozawa Y. et al. Targeting of tumor growth and angiogenesis underlies the enhanced antitumor activity of lenvatinib in combination with everolimus. *Cancer Sci*. 2017 Apr;108(4):763–771. doi: 10.1111/cas.13169.
29. Tannir N.M., Pal S.K., Atkins M.B. Second-line treatment landscape for renal cell carcinoma: A comprehensive review. *Oncologist*. 2018; 23:540–555.
30. FDA approves Lenvima (lenvatinib) for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. Available at: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-lenvima-lenvatinib-patients-advanced-renal-cell-carcinoma-4382>.
31. 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; 16:1473–1482.
32. Shah A.Y., Kotecha R.R., Lemke E.A. et al. Outcomes of patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with second line VEGFR-TKI after first-line immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2019; 114:67–75.
33. Deuker M., Chun FKH, Karakiewicz PI. Second-line tyrosine kinase inhibitor-therapy after immunotherapy-failure. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2020; 14:276–285.
34. Lee C.H., Motzer R.J., Glen H. et al. Correlative serum biomarker analyses in the phase 2 trial of lenvatinib-plus-everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2021 Jan;124(1):237–246. doi: 10.1038/s41416-020-01092-0.
35. Matsubara N., Naito Y., Nakano K. et al. Lenvatinib in combination with everolimus in patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma: A phase 1 study. *Int J Urol*. 2018; 25:922–928.
36. Motzer R., Alekseev B., Rha S.Y. et al. CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Apr 8;384(14):1289–1300. doi: 10.1056/NEJMoa2035716.
37. Wiele A.J., Bathala T.K., Hahn A.W. et al. Lenvatinib with or without everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma after immune checkpoint inhibitors and VEGFR-TKI therapies. *The oncologist*. 2021.
38. Tremblay G., McElroy H.J., Westley T., Meier G., Misurski D., Guo M. Indirect treatment comparisons including network meta-analysis: Lenvatinib plus everolimus for the second-line treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma. *PLoS One*. 2019;14.
39. Kamei C., Kew K., Wakefield V., Masento N., Edwards S.J. Targeted therapies for previously treated advanced or metastatic renal cell carcinoma: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9.
40. Hamieh L., Beck R.L., Le V.H. et al. The efficacy of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma exhibiting primary resistance to front-line targeted therapy or immunotherapy. *Clin Genitourin Cancer* 2020; 18:252–257.e2.

Статья поступила / Received 14.02.24
Получена после рецензирования / Revised 05.03.24
Принята в печать / Accepted 08.03.24

Сведения об авторах

Рахимов Радмир Радимович, к.м.н., врач-онколог отдела противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: radmir-rr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2488-597X

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., зав. отделом противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: sulthanbaevav@onkorb.ru. ORCID: 0000-0003-0996-5995

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО², врач-онколог отдела химиотерапии¹. E-mail: kmenshikov80@bk.ru. ORCID: 0000-0003-3734-2779

Насретдинов Айнура Фанатович, врач-онколог, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2¹. E-mail: ainur_doc@mail.ru. ORCID:0000-0001-8340-7962

Мусин Шамиль Исмагилович, к.м.н., зав. хирургическим отделением № VI¹. E-mail: Musin_shamil@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1185-977X.

Липатов Олег Николаевич, д.м.н., зав. курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО². E-mail: Lipatovoleg@bk.ru. ORCID: 0000-0002-8867-504X

Сураваткин Виталий Анатольевич, врач-онколог¹. E-mail: pulss89@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6706-4832.

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, г. Уфа,

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Автор для переписки: Рахимов Радмир Радимович, E-mail: radmir-rr@mail.ru

About authors

Rakhimov Radmir R., PhD Med, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy¹. E-mail: radmir-rr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2488-597X

Sultanbayev Alexander V., PhD Med, head of Dept of Antitumor Drug Therapy¹. E-mail: sulthanbaevav@onkorb.ru. ORCID: 0000-0003-0996-5995

Menshikov Konstantin V., PhD Med, associate professor at Dept of Oncology with courses in Oncology and Pathological Anatomy at Institute of Additional Professional Education², oncologist at Chemotherapy Dept¹. E-mail: kmenshikov80@bk.ru. ORCID: 0000-0003-3734-2779

Nasretidinov Ainur F., oncologist, head of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 2¹. E-mail: ainur_doc@mail.ru. ORCID:0000-0001-8340-7962

Musin Shamil I., PhD Med, head of Surgical Dept No.VI¹. E-mail: Musin_shamil@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1185-977X

Lipatov Oleg N., DM Sci (habil.), professor, head of Oncology and Pathological Anatomy Courses at Institute of Additional Professional Education². E-mail: Lipatovoleg@bk.ru. ORCID: 0000-0002-8867-504X

Suravatkina Vitaliy A., oncologist¹. E-mail: pulss89@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6706-4832

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia, Republic of Bashkortostan

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, Republic of Bashkortostan

Corresponding author: Rakhimov Radmir R. E-mail: radmir-rr@mail.ru

For citation: Rakhimov R.R., Sultanbayev A.V., Menshikov K.V., Nasretidinov A.F., Musin Sh.I., Lipatov O.N., Suravatkina V.A. The effectiveness of the combination of lenvatinib and everolimus in metastatic renal cell carcinoma in patients with resistance to targeted treatment in real clinical practice. *Medical alphabet*. 2024; (7): 18–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-18-25>