

Эффективность комбинации лenvатиниба и эверолимуса в лечении пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком, первично резистентным к таргетной и иммунотерапии*

L. Hamieh^{1,2}, R.L. Beck¹, V.H. Le¹, J.J. Hsieh¹

¹Division of Oncology, Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St Louis, MO;

²Department of Medicine, Saint Louis University School of Medicine, St Louis, MO

Контакты: James J. Hsieh jhsieh@wustl.edu

Введение. Пациенты с первично резистентным метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) обычно имеют плохой прогноз заболевания с плохим ответом на последующее лечение. Несмотря на то что в настоящее время существует несколько одобренных схем 2-й линии терапии мПКР, вопрос выбора наиболее эффективной среди них остается открытым.

Материалы и методы. Мы идентифицировали 7 пациентов со светлоклеточным вариантом мПКР и первичной резистентностью к ингибиторам тирозинкиназы (ИТК) рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) или к комбинированной терапии ингибиторами иммунных контрольных точек (ИИКТ). Пациенты получали лenvатиниб (многоцелевой ИТК) в комбинации с эверолимусом (ингибитор мишени рапамицина млекопитающих). Всем участникам исследования ранее было выполнено лечение: 2 пациента получали ИТК, 3 пациента — ИИКТ, 2 пациента — ИТК и ИИКТ. Мы проанализировали клинические характеристики пациентов, их молекулярно-генетические профили, продолжительность лечения, его результаты, а также нежелательные явления.

Результаты. Медиана времени до прогрессирования на фоне предшествующей терапии составила 1,5 мес. Пациенты получали комбинацию лenvатиниб + эверолимус в рамках терапии 2-й (n = 4) или 3-й (n = 3) линии. У 3 пациентов достигнут частичный ответ, у 3 больных зафиксирована стабилизация заболевания. Длительность наблюдения составила ≥17 мес. Выживаемость без прогрессирования — 3–15 мес, общая выживаемость — 4–17 мес.

Заключение. Представленные в настоящей статье 7 случаев демонстрируют реальные результаты применения комбинации лenvатиниб + эверолимус у пациентов со светлоклеточным мПКР и первичной резистентностью к ИТК VEGF или к комбинированной терапии ИИКТ.

Ключевые слова: ингибитор иммунных контрольных точек, рак почки, ингибитор mTOR, первичная резистентность, 2-я линия терапии ингибитором тирозинкиназы

Для цитирования: Hamieh L., Beck R.L., Le V.H., Hsieh J.J. Эффективность комбинации лenvатиниба и эверолимуса в лечении пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком, первично резистентным к таргетной и иммунотерапии. Онкоурология 2020;16(3):53–61.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-53-61



Введение

Возможности лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) с каждым годом увеличиваются за счет утверждения новых схем терапии 1-й и 2-й линий [1–4]. Для лечения светлоклеточного варианта мПКР в качестве препаратов 1-й линии рекомендуются ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) (например, сунитиниб, пазопаниб, кабозантиниб), а также

комбинированная терапия с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) (например, ипилимумаб + ниволумаб, акситиниб + пембролизумаб) [5]. Однако у значительной части пациентов (около 20 %) наблюдается прогрессирование заболевания на фоне терапии 1-й линии, что требует проведения дальнейшего лечения [6–9].

Одобрено несколько схем терапии 2-й линии со следующими предпочтительными вариантами: кабозантиниб, ниволумаб, лenvатиниб + эверолимус

* Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: 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(4):252–7. DOI: 10.1016/j.clgc.2020.03.003. Распространяется по лицензии открытого доступа CC BY-NC-ND.

и акситиниб [4]. Принимая во внимание смену парадигмы лечения мПКР с предпочтением иммунотерапии вместо таргетной терапии, а также одобрение новых схем лечения 2-й линии на основании результатов клинических испытаний с разными контрольными группами, различными вариантами терапии 1-й линии, разными популяциями пациентов с точки зрения групп риска и гистологических особенностей опухоли, выбор оптимальной последующей схемы лечения после неудачи в 1-й линии терапии для клиницистов становится все более сложным.

Особый интерес представляют пациенты с мПКР, первично-рефрактерным к таргетной или иммунотерапии, учитывая плохой прогноз заболевания по причине плохого ответа на последующую терапию ингибиторами VEGF или ингибиторами mTOR (mammalian target of rapamycin, мишени рапамицина млекопитающих) [6–9]. Таким образом, необходим тщательный выбор схемы лечения 2-й линии. Установлено, что возможен обход механизмов, лежащих в основе развития резистентности к ингибиторам VEGF, за счет повышения активности сигнального пути, связанного с фактором роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF) [10]. Следовательно, одновременное ингибирование VEGF- и FGF-сигнальных путей с помощью мультитаргетного ИТК является рациональным подходом, который вызывает значительный интерес, особенно с учетом того, что получены доказательства его эффективности [10, 11]. Ленватиниб — мощный мультитаргетный ИТК, который ингибирует рецепторы VEGF 1–3, рецепторы FGF 1–4, рецепторы тромбоцитарного фактора роста β , RET и KIT [12]. Также показано, что на патогенез ПКР, помимо VEGF- и FGF-сигнальных путей, оказывает воздействие активация сигнального пути mTOR [13–16]. В США комбинация ленватиниб + эверолимус (ингибитор mTOR) была одобрена в качестве лечения 2-й линии у пациентов с мПКР после прогрессирования заболевания на фоне анти-VEGFR-терапии [17, 18].

На сегодняшний день мало сведений в отношении пациентов с мПКР, рефрактерным к 1-й линии терапии комбинацией ИИКТ (ипилиумаб + ниволумаб). Однако, поскольку все больше больных получают комбинацию ИИКТ в 1-й линии, а также с учетом отсутствия рекомендаций по выбору терапии 2-й линии, понимание исходов лечения пациентов и последующей терапии имеет первостепенное значение для принятия оптимальных клинических решений.

В настоящей статье представлены 7 случаев, в рамках которых мы описываем характеристики и результаты лечения пациентов со светлоклеточным мПКР, резистентным к терапии 1-й линии ИТК или ИИКТ, которые впоследствии получали лечение комбинацией ленватиниб + эверолимус.

Материалы и методы

Были отобраны пациенты с мПКР, резистентным к 1-й линии терапии (анти-VEGF и/или комбинированной терапии ИИКТ), которые в последующем получали лечение комбинацией ленватиниб + эверолимус. Все пациенты наблюдались одним врачом в Еврейской больнице Барнса/Медицинской школе Вашингтонского университета. Больные подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию их данных (Washington University HRPO #201411135).

Клинические характеристики пациентов, данные об их лечении, нежелательных явлениях и исходах были собраны из электронных медицинских карт. Выбор метода лечения и оценка ответа на него оставались на усмотрение лечащего врача.

У большинства пациентов проводили анализ опухолевой и зародышевой ДНК методом массивного параллельного секвенирования с использованием панели Tempus|xO Onco-seq (Tempus, Chicago, IL). Данная панель состоит из 1714 генов, ассоциированных со злокачественными новообразованиями, и позволяет выявлять клинически значимые геномные изменения (геномные варианты, а также вариации числа копий). Образцы опухолей также анализировали на предмет экспрессии белка PD-L1 (лиганд программируемой клеточной гибели 1) с помощью иммуногистохимического метода.

Результаты

Характеристика пациентов. Пациенты ($n = 7$) с первичной резистентностью к 1-й линии терапии (ИТК VEGF или ИИКТ) были идентифицированы по историям болезни (табл. 1). Медина возраста пациентов на момент постановки диагноза составила 57 (39–63) лет. Все 7 пациентов были мужчинами и имели светлоклеточный тип опухоли (3 (43 %) с саркоматоидной дифференцировкой, в том числе 2 — с дополнительной рабдоидной дифференцировкой). Ранее нефрэктомия была выполнена 6 (86 %) пациентам. По классификации International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) у 4 (57 %) больных прогноз определен как промежуточный, у 3 (43 %) — как плохой. У 6 (86 %) пациентов имелись легочные очаги, у 3 (43 %) — поражения головного мозга, у 4 (57 %) — костные метастазы, у 1 (14 %) — поражения печени (см. табл. 1).

Образцы опухоли от 6 пациентов были подвергнуты геномному анализу, экспрессия PD-L1 оценена у 5 пациентов (табл. 2). У 5 (83 %) из 6 больных выявлены изменения в геноме: у 4 (67 %) наблюдалась потеря функции гена *VHL*, у 2 (33 %) — гена *PBRM1*, у 1 (17 %) — гена *PTEN*. У 1 (20 %) из 5 пациентов, протестированных на экспрессию PD-L1, отмечено окрашивание при иммуногистохимическом исследовании.

Лечение. Все участники исследования ранее получали лечение: 2 пациента — только монотерапию ИТК

Таблица 1. Характеристики пациентов

Пациент	Возраст, лет	Пол	Ранее выполненная нефрэктомия	Результат гистологического исследования	Прогноз по шкале IMDC	Локализация метастазов*
1	62	Мужской	Да	Светлоклеточный вариант + рабдоидная и саркоматоидная дифференцировка	Промежуточный	Легкие, лимфатические узлы
2	54	Мужской	Да	Светлоклеточный вариант + рабдоидная и саркоматоидная дифференцировка	Промежуточный	Легкие, кости, головной мозг
3	39	Мужской	Да	Светлоклеточный вариант + рабдоидная дифференцировка	Плохой	Легкие, печень
4	63	Мужской	Да	Светлоклеточный вариант	Промежуточный	Легкие, лимфатические узлы, узелок ложа после нефрэктомии
5	56	Мужской	Да	Светлоклеточный вариант	Плохой	Легкие, лимфатические узлы, головной мозг, кости, надпочечники
6	63	Мужской	Нет	Светлоклеточный вариант	Плохой	Легкие, кости, головной мозг
7	57	Мужской	Да	Светлоклеточный вариант с саркоматоидными изменениями	Промежуточный	Лимфатические узлы, кости

*На момент начала лечения комбинацией лenvатиниб + эверолимус.

Примечание. IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

Таблица 2. Геномные данные и экспрессия PD-L1

Пациент	Геномные варианты	Вариации числа копий	Экспрессия PD-L1
1	Потеря функции <i>PBRM1</i> Потеря функции <i>VHL</i> Потеря функции <i>PTEN</i> Потеря функции <i>ARID1A</i> Сдвиг <i>LIFR</i>	Нет	Не исследовалась
2	Не исследовались	Не исследовались	Не исследовалась
3	Потеря функции <i>VHL</i> Потеря функции <i>SETD2</i> Усиление функции <i>ARID2</i>	Увеличение числа копий <i>CDKN1B</i>	Отрицательная
4	Потеря функции <i>VHL</i>	Нет	Отрицательная
5	Потеря функции <i>PBRM1</i>	Нет	Положительная
6	Потеря функции <i>VHL</i> Потеря функции <i>PIK3R1</i> Потеря функции <i>KDM5C</i>	Снижение числа копий <i>PTEN</i> Снижение числа копий <i>CDKN2A</i> Снижение числа копий <i>CDKN2B</i> Снижение числа копий <i>MTAP</i>	Отрицательная
7	Нет	Снижение числа копий <i>CDKN2A</i> Снижение числа копий <i>CDKN2B</i> Снижение числа копий <i>MTAP</i>	Отрицательная

Примечание. PD-L1 – лиганд программируемой клеточной гибели 1.

(сунитиниб, пазопаниб или кабозантиниб), 3 пациента — только комбинацию ипилимумаб + ниволумаб в качестве 1-й линии терапии, 2 пациента — и ИТК и комбинацию с ИИКТ (табл. 3). Медиана времени до прогрессирования на фоне предшествующей терапии ИТК или ИИКТ составила 1,5 (0,8–3) мес. Пациенты получали комбинацию ленватиниб + эверолимус в качестве терапии 2-й ($n = 4$; 57 %) или 3-й ($n = 3$; 43 %) линии. Следует отметить, что у 2 пациентов изменение схемы лечения на комбинацию ленватиниб + эверолимус произошло из-за развития токсичности на фоне предшествующей терапии, а не по причине прогрессирования заболевания.

Длительность наблюдения с момента начала терапии комбинацией ленватиниб + эверолимус составила 17 (4–17) мес. На момент проведения анализа (29 октября 2019 г.) медиана длительности комбинированной терапии составила 7 мес (рис. 1). На этот момент 1 пациент продолжал лечение, при последнем осмотре отмечена стабилизация заболевания. Причинами прекращения лечения у остальных 6 пациентов явились: прогрессирование заболевания — у 3 (50 %), развитие связанных с лечением нежелательных явлений — у 2 (33 %), одобренный переход на новую схему терапии мПКР — у 1 (16,7 %).

Приостановка комбинированной терапии на короткий период времени потребовалась у 2 пациентов

Таблица 3. Лечение пациентов

Пациент	Предшествующее лечение (линия)	Продолжительность предшествующего лечения, мес	Линия лечения LEN + EVE	Прекращение лечения LEN + EVE	Причина прекращения лечения	Длительность терапии, мес	Длительность наблюдения, мес
<i>В прошлом ингибиторы тирозинкиназ</i>							
1	Сунитиниб (1)	0,8	2-я	Да	Прогрессирование заболевания	15 ¹	17
3	Пазопаниб ² (1)	1,5	3-я	Да	Начато новое противоопухолевое лечение	7 ³	9
	Кабозантиниб ⁴ (2)	0,5					
<i>В прошлом ингибиторы иммунных контрольных точек</i>							
4	Ипилимумаб + ниволумаб (1)	1	2-я	Да	Нежелательные явления	8	9
5	Ипилимумаб + ниволумаб (1)	2	2-я	Нет	Не применимо	6+	11+
7	Ипилимумаб + ниволумаб ⁴ (1)	1	2-я	Да	Нежелательные явления	7	9+
<i>В прошлом ингибиторы тирозинкиназ и ингибиторы иммунных контрольных точек</i>							
2	Сунитиниб (1)	2	3-я	Да	Прогрессирование заболевания	8	11
	Ниволумаб + ленватиниб (2)	3					
6	Кабозантиниб ⁴ (1)	1,5	3-я	Да	Прогрессирование заболевания	3	4
	Ипилимумаб + ниволумаб (2)	1,5					

¹Лечение было приостановлено на 5 дней из-за развития токсических реакций, а затем возобновлено вследствие возникновения метастазов в головном мозге.

²У пациента был смешанный ответ.

³Лечение было приостановлено на 5 нед после одобрения комбинации ниволумаб + ипилимумаб для лечения метастатического почечно-клеточного рака, но позже было возобновлено из-за развития кожных реакций на фоне терапии комбинацией ингибиторов иммунных контрольных точек.

⁴Лечение приостановлено из-за развития токсических реакций, а не по причине прогрессирования.

Примечание. LEN — ленватиниб; EVE — эверолимус.

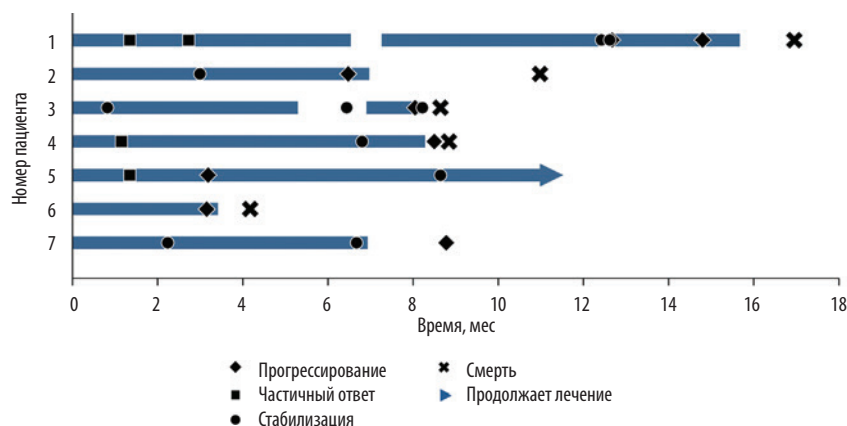


Рис. 1. Длительность (синие полосы) и эффективность терапии комбинацией леватиниб + эверолимус у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком, первично резистентным к терапии 1-й линии (n = 7)

(на 5 дней у пациента 1 и на 5 нед у пациента 3), после чего лечение было возобновлено из-за быстрой прогрессии опухоли.

У пациента 1 наблюдались повышенная утомляемость и снижение массы тела, что послужило причиной отмены лечения леватинибом в комбинации с эверолимусом в рамках подготовки к комбинированной терапии ИТК (ипилимумаб + ниволумаб). Через 2 дня после отмены леватиниба и эверолимуса у пациента возникла головная боль, при магнитно-резонансной томографии обнаружен отек. Через 5 дней больной возобновил лечение этими 2 препаратами. Он получал данную схему в общей сложности в течение 15 мес, общая выживаемость (ОВ) пациента составила 17 мес (см. рис. 1).

Пациент 3 ранее получал ИТК VEGF, однако после 1,5 мес лечения пазопаниб был отменен из-за прогрессирования заболевания и развития серьезных поражений печени. Больной начал прием кабозантиниба, но через 2 нед данный препарат также пришлось отменить из-за развития кожных реакций. После этого пациенту была назначена комбинированная терапия леватинибом и эверолимусом (3-я линия), что позволило достичь наилучшего ответа в виде стабилизации заболевания. В связи с повышенной утомляемостью пациента и надеждой получить объективный ответ лечение было заменено на недавно одобренную для мПКР комбинированную схему ИИКТ (ипилимумаб + ниволумаб). При первом обследовании после начала терапии ИИТК было продемонстрировано видимое уменьшение опухоли, однако у пациента появились приступоподобные эпизоды, чувствительные к высоким дозам стероидов. После этого терапия ИИКТ была прекращена, пациент возобновил терапию леватинибом и эверолимусом. Пациент продолжал лечение по данной схеме в течение 7 мес, отмечена стабилизация заболевания (наилучший ответ), ОВ составила 9 мес (см. рис. 1).

Результаты лечения. Особый интерес представляют результаты лечения пациента 1 с мПКР, резистентным к предшествующей терапии ИТК (сунитиниб), у которого наблюдалось быстрое прогрессирование заболевания после отмены леватиниба и эверолимуса. Больной прекратил терапию данными препаратами из-за развития токсических реакций, что привело к выраженному прогрессированию заболевания уже через 5 дней с последующим быстрым ответом на лечение после возобновления комбинированной терапии (рис. 2). У пациента отмечен частичный ответ (рис. 3б), ОВ составила 17 мес.

Также представляет интерес результат лечения пациента 5 с первичной резистентностью к предшествующей комбинированной терапии ИИКТ (ипилимумаб + ниволумаб), у которого был достигнут частичный ответ при использовании комбинации леватиниб + эверолимус. После выявления метастазов в головной мозг пациенту была назначена терапия комбинацией леватиниб + эверолимус, в результате чего достигнут частичный ответ примерно через 8 нед (см. рис. 3з). При последующем наблюдении метастатического процесса (примерно через 2 мес), по поводу которого пациент получал радиотерапию, был выявлен лишь небольшой участок поражения головного мозга, который был удален радиохирургически (гамма-нож). На момент составления данного отчета пациент продолжал лечение леватинибом и эверолимусом, отмечена стабилизация заболевания, ОВ составила >11 мес.

Из 7 пациентов, получавших комбинацию леватиниб + эверолимус в настоящем исследовании, в качестве наилучшего ответа на терапию в 3 (43 %) случаях был зафиксирован частичный ответ, у 3 (43 %) пациентов — стабилизация заболевания, у 1 (14 %) — прогрессирование. На момент составления данного отчета у всех пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания, 5 (71 %) больных погибли (табл. 4). Выживаемость без прогрессирования составила 3–15 мес,

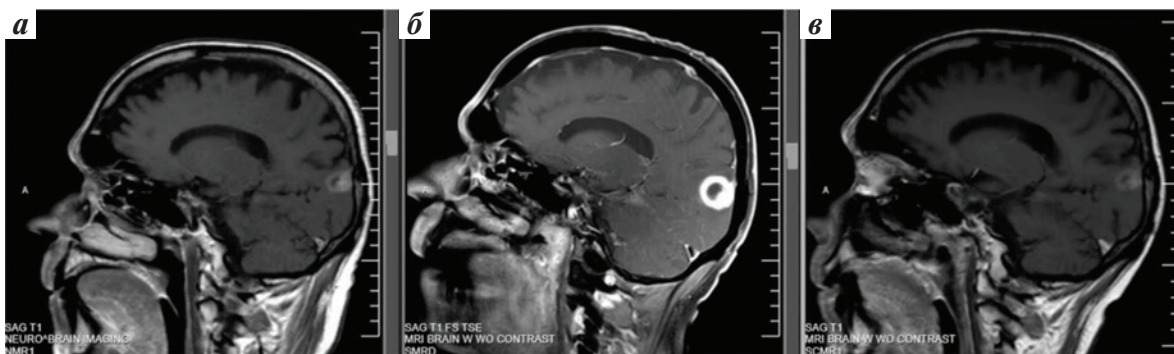


Рис. 2. Магнитно-резонансные (МР) изображения головного мозга пациента 1 с метастатическим почечно-клеточным раком, получавшим лечение ленватинибом в комбинации с эверолимусом: а — МР-изображение, демонстрирующее размер опухоли (средняя правая сторона мозга) после 2-недельного лечения; б — МР-изображение, полученное через 5 дней после прекращения лечения из-за развития токсических реакций, показывающее быстрый рост опухоли; в — МР-изображение, полученное примерно через 2 нед после возобновления терапии ленватинибом и эверолимусом, демонстрирующее быстрое улучшение

ОВ — 4–17 мес. Следует отметить, что ОВ не была достигнута у 2 пациентов, данные пациенты живы и находятся под наблюдением (>11 и >9 мес соответственно).

Обсуждение

Представленные 7 случаев демонстрируют реальные результаты применения комбинации ленватиниб + эверолимус у пациентов со светлоклеточным мПКР, изначально резистентным к ИТК и комбинированной терапии ИИКТ. Пациенты с первично резистентным мПКР встречаются нечасто, заболевание трудно поддается лечению и характеризуется неблагоприятным прогнозом из-за плохого ответа на последующую терапию [6, 7]. Полученные данные об относительно

высокой выживаемости без прогрессирования (от 3 до 15 мес) у 6 из 7 пациентов обнадеживают.

В рутинной клинической практике комбинация ленватиниб + эверолимус продемонстрировала приемлемый профиль безопасности. Возникшие при лечении нежелательные явления не отличались от характерных для всего класса препаратов ИТК VEGF и ингибиторов mTOR; дополнительных токсических реакций не наблюдалось [17, 19]. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были диарея, снижение аппетита и усталость.

По результатам исследований I и II фаз при мПКР этот режим был предложен в качестве предпочтительной схемы терапии 2-й линии у пациентов с первично

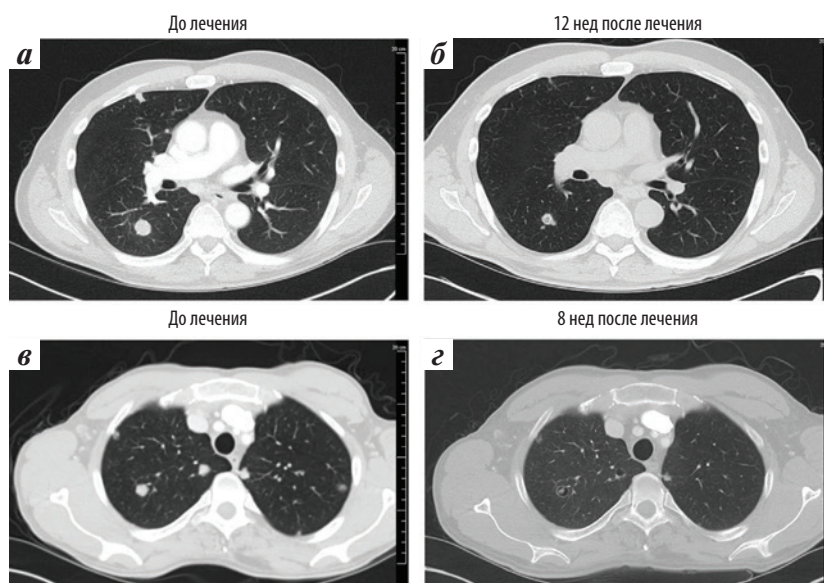


Рис. 3. Результаты обследования 2 пациентов с первичным метастатическим почечно-клеточным раком, резистентным к предшествующему лечению ингибиторами тирозинкиназ (пациент 1) (а, б) или ингибиторами иммунных контрольных точек (пациент 5) (в, г). У пациентов зафиксирован частичный ответ на терапию комбинацией ленватиниб + эверолимус. На сканах, полученных до лечения (а, в), четко видны опухоли, на сканах, полученных после лечения (б, г), размер опухолей значительно уменьшился

Таблица 4. Исходы лечения

Самая недавняя терапия в прошлом	Пациент	Наилучший ответ	Прогрессирование	Выживаемость без прогрессирования ¹ , мес	Смерть ²	Общая выживаемость ¹ , мес	Длительность наблюдения ¹ , мес
Ингибитор тирозинкиназы ³	1	Частичный ответ	Да	15	Да	17	17
	2	Стабилизация заболевания	Да	6	Да	11	11
	3	Стабилизация заболевания	Да	6	Да	9	9
Ингибитор иммунных контрольных точек	4	Частичный ответ	Да	9	Да	9	9
	5	Частичный ответ	Да	3	Нет	11+	11+
	6	Прогрессирование заболевания	Да	3	Да	4	4
	7	Стабилизация заболевания	Да	9	Нет	9+	9+

¹Для преобразования числа дней в месяцы был использован коэффициент пересчета 30,4375. Пациенты, которые были еще живы на момент проведения анализа (29 октября 2019 г.), отмечены плюсом в столбце «общая выживаемость».

²Данные о пациентах на момент проведения анализа (29 октября 2019 г.).

³Пациент 2 получал ленватиниб + ниволумаб (ингибитор тирозинкиназы + ингибитор иммунных контрольных точек) в рамках самого недавнего цикла терапии в прошлом.

резистентным заболеванием и у пациентов с ранним прогрессированием [13]. Ленватиниб подавляет VEGF-и FGF-ассоциированный ангиогенез, KIT-зависимый ангиогенез, RET-фьюжн/RET-ассоциированный с мутациями в гене *RET* канцерогенез, а также VEGF-3-ассоциированный лимфангиогенез [12, 20–23]. Доклинические исследования связывают синергическую противоопухолевую активность комбинации ленватиниба и эверолимуса с мощным усилением антиангиогенеза путем одновременного ингибирования VEGF-/FGF-рецепторов и сигнального пути mTOR [24]. Таким образом, ответ наших пациентов на лечение при использовании данной схемы (ленватиниб + эверолимус) можно объяснить повышенной экспрессией генов, связанных с FGF-сигнальным путем, однако для подтверждения данного факта необходимо проведение дополнительных молекулярных исследований.

У пациентов с мПКР, изначально не имевших ответа на лечение, обычно наблюдается быстрое прогрессирование заболевания. С учетом необходимости оперативного принятия решений относительно последующей терапии крайне важно отдавать предпочтение наиболее эффективным режимам. С одобрением множества вариантов для последующих линий лечения мПКР на основании клинических исследований, сравнивающих разные группы пациентов, разные режимы, выбор препаратов для следующей линии лечения стал еще более

затруднительным. На наш взгляд, представленная серия наблюдений доказывает, что комбинация ленватиниб + эверолимус может рассматриваться как вариант терапии 2-й линии для пациентов с мПКР, первично резистентным к терапии ИТК VEGF и/или ИИКТ, а также дает основания для проведения дальнейших исследований.

Заключение

В рамках данного исследования нам удалось представить реальные доказательства эффективности применения комбинации ленватиниб + эверолимус у пациентов с первично резистентным мПКР. В качестве 1-й линии лечения 7 пациентов получали ИТК VEGF (сунитиниб, кабозантиниб, пазопаниб) или комбинацию ИИКТ (ипилимумаб + ниволумаб), что делает наши данные вполне применимыми в аспекте существующих на сегодня стандартов терапии. В силу того, что последующее лечение (2-я и 3-я линии) в данной популяции больных редко дает положительные результаты, применение комбинации ленватиниб + эверолимус при первично резистентном светлоклеточном мПКР заслуживает дальнейшего изучения у этой группы больных с неблагоприятным прогнозом.

- У пациентов со светлоклеточным мПКР и первичной резистентностью к препаратам 1-й линии прогноз неблагоприятный по причине плохого ответа на последующее лечение.

- Более того, на сегодняшний день существует ограниченное количество рекомендаций по выбору 2-й линии терапии для пациентов с мПКР при прогрессировании заболевания на фоне или во время лечения недавно одобренной комбинацией ИИКТ (ипилимумаб + ниволумаб).
- В данной серии случаев мы описали 7 пациентов с мПКР, первично резистентным к терапии ИТК или комбинации ИИКТ. У больных был подтвержден светлоклеточный вариант мПКР с прогрессированием заболевания на фоне таргетной терапии 1-й линии ИТК VEGF ($n = 4$) или комбинированной терапии ИИКТ ($n = 3$). Все 7 пациентов впоследствии получали леватиниб (многоцелевой ИТК) в комбинации с эверолимусом (ингибитором mTOR) в качестве терапии 2-й или 3-й линии.
- У 3 пациентов с отсутствием результатов в терапии 1-й линии (ИТК) продемонстрирована положитель-

ная динамика в ответ на комбинированную терапию леватинибом и эверолимусом в виде частичного ответа ($n = 1$) и стабилизации заболевания ($n = 2$). Среди 4 пациентов с опухолями, первично устойчивыми к комбинированной терапии ИИКТ в 1-й линии, положительная динамика наблюдалась у 3 больных (частичный ответ — у 2, стабилизация заболевания — у 1), у 1 пациента подтверждено прогрессирование заболевания.

- Для 6 из 7 пациентов с первичной резистентностью к ИТК или комбинированной терапии ИИКТ было целесообразно назначение последующего лечения леватинибом и эверолимусом. Наши данные свидетельствуют о том, что схема леватиниб + эверолимус может улучшить прогноз пациентов с первично резистентным светлоклеточным мПКР, и, таким образом, заслуживает тщательного рассмотрения в качестве потенциального варианта лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hsieh J.J., Purdue M.P., Signoretti S. et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17009.
- Jonasch E. NCCN Guidelines updates: management of metastatic kidney cancer. J Natl Compr Canc Netw 2019;17:587–9.
- Wei E.Y., Hsieh J.J. A river model to map convergent cancer evolution and guide therapy in RCC. Nat Rev Urol 2015;12:706–12.
- Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019;30:706–20.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines kidney cancer. Version 2.2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf. Accessed: November 8, 2019.
- Heng D.Y., Mackenzie M.J., Vaishampayan U.N. et al. Primary anti-vascular endothelial growth factor (VEGF)-refractory metastatic renal cell carcinoma: clinical characteristics, risk factors, and subsequent therapy. Ann Oncol 2012;23:1549–55.
- Busch J., Seidel C., Weikert S. et al. Intrinsic resistance to tyrosine kinase inhibitors is associated with poor clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma. BMC Cancer 2011;11:295.
- Porta C., Sabbatini R., Procopio G. et al. Primary resistance to tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced renal cell carcinoma: state-of-the-science. Expert Rev Anticancer Ther 2012;12:1571–7.
- Seidel C., Busch J., Weikert S. et al. Progression free survival of first line vascular endothelial growth factor-targeted therapy is an important prognostic parameter in patients with metastatic renal cell carcinoma. Eur J Cancer 2012;48:1023–30.
- 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.
- Malouf G.G., Flippot R., Khayat D. Therapeutic strategies for patients with metastatic renal cell carcinoma in whom first-line vascular endothelial growth factor receptor-directed therapies fail. J Oncol Pract 2016;12:412–20.
- Matsui J., Yamamoto Y., Funahashi Y. et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. Int J Cancer 2008;122:664–71.
- Leonetti 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.
- Voss M.H., Hakimi A.A., Pham C.G. et al. Tumor genetic analyses of patients with metastatic renal cell carcinoma and extended benefit from mTOR inhibitor therapy. Clin Can Res 2014;20:1955–64.
- Xu J., Pham C., Dong Y. et al. Mechanistically distinct cancer-associated mTOR activation clusters predict sensitivity to rapamycin. J Clin Investig 2016;126:3526–40.
- Nargund A.M., Pham C., Dong Y. et al. The SWI/SNF protein PBRM1 restrains VHL-loss-driven clear cell renal cell carcinoma. Cell Rep 2017;18:2893–906.
- 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;16:1473–82.
- Lenvima (lenvatinib) [Prescribing Information]. Woodcliff Lake, NJ: Eisai Inc, 2019.
- Molina A.M., Hutson T.E., Larkin J. et al. A phase 1b clinical trial of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in combination with everolimus for treatment of metastatic renal cell carcinoma (RCC). Cancer Chemother Pharmacol 2014;73:181–9.
- Matsui J., Funahashi Y., Uenaka T. et al. Multikinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. Clin Cancer Res 2008;14:5459–65.
- Tohyama O., Matsui J., Kodama K. et al. Antitumor activity of lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. J Thyroid Res 2014;2014:638747.
- Yamamoto Y., Matsui J., Matsushima 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.

23. 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.
24. 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;108:763–71.

Благодарность. Авторы выражают благодарность Tarah M. Connolly, PhD, Oxford PharmaGenesis Inc. (Ньютаун, Пенсильвания) за помощь в написании статьи.

Конфликт интересов. Доктор Hsieh получал гранты и гонорары за консультирование от Novartis и Eisai, а также гонорары за консультирование от OncLive. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа поддержана Национальным институтом здоровья в рамках гранта R01 CA223231. Исследование выполнено при финансовой поддержке компании Eisai Inc. (Нью-Джерси, США).