

Токсичность и безопасность комбинации ленватиниба с пембролизумабом у больных распространенным почечноклеточным раком

М.И. Волкова^{1,2}, А.С. Калпинский³, О.А. Гончарова⁴, К.В. Меньшиков^{5,6}, Е.В. Карабина⁷, А.С. Дергунов⁸, Н.И. Польшина⁹, Е.Н. Александрова¹⁰, А.А. Лебединец¹¹, А.К. Панов¹², А.В. Султанбаев^{5,6}, Е.А. Усынин¹³, М.В. Волконский¹⁴, В.В. Михалюк¹⁵, Р.А. Зуков^{16,17}, Ю.В. Анжиганова^{16,17}, М.А. Гусниев¹⁸, Е.Н. Игумнова¹⁹, С.В. Кузьмичева²⁰, И.А. Покатаев¹, А.С. Ольшанская¹, Н.И. Первакова²¹, Э.Л. Парсаданова²², Т.А. Санникова²³, А.А. Быстров¹⁴, Д.М. Дубовиченко²⁴, М.Р. Мухитова²⁵, В.А. Чубенко²⁶, К.А. Шкрет²⁷, М.Н. Горшенина²⁸, М.К. Давлатова²⁵, А.Е. Косарева²⁹, О.А. Лутошкина¹⁹, О.А. Маслова³⁰, М.В. Махнутина³¹, А.В. Мишина³², М.Ж. Мурзалина³³, О.А. Подъячева³⁴, С.А. Калинин^{35,36}, О.А. Маилян³, А.Р. Сафарова²⁵, К.О. Семенова³⁷, М.А. Строкова³⁸, Е.Ю. Урашкина³⁷, О.С. Шмыгина³⁹

¹ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия;

⁵ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

⁷ГУЗ «Тульский областной клинический онкологический диспансер», Тула, Россия;

⁸ГБУЗ ТО «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия;

⁹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹⁰ГБУ РС (Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер» Минздрава Республики Саха (Якутия), Якутск, Россия;

¹¹ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия;

¹²Новокузнецкий филиал ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», Новокузнецк, Россия;

¹³Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия;

Информация об авторах / Information about the authors

Волкова Мария Игоревна – д-р мед. наук, врач онкологического отделения №8 ГБУЗ «ГКОБ №1», проф., проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, ученый секретарь МРРОУ. E-mail: mivolkova@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-7754-6624

Калпинский Алексей Сергеевич – канд. мед. наук, зав. хирургическим отд. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: dr.kalpinskiy@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2209-3020

Гончарова Олеся Алексеевна – зав. отд-нием дневного стационара противоопухолевой лекарственной терапии и химиотерапии ГБУЗ «КОД №1». E-mail: domosedka81@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6322-7144

Меньшиков Константин Викторович – канд. мед. наук, врач-онколог отд. химиотерапии ГАУЗ РКОД, доц. каф. онкологии и клинической морфологии ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Карабина Елена Владимировна – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГУЗ ТОКОД. E-mail: kev-251@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6062-5318

Дергунов Александр Сергеевич – зав. отд-нием ГБУЗ ТО ТОКОД. E-mail: a.dergunov87@yandex.ru

Польшина Наталья Ивановна – врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: npolshina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5417-0425

Александрова Елена Николаевна – зав. отд-нием дневного стационара противоопухолевой лекарственной терапии ГБУ РС (Я) ЯРОД. E-mail: yarod@gov14.ru

Лебединец Андрей Александрович – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии дневного стационара ГБУЗ ЛОКБ. E-mail: andrey.lebedinets@yandex.ru; ORCID: 0009-0002-0240-6656

Панов Алексей Константинович – врач-онколог Новокузнецкого филиала ГБУЗ ККОД. E-mail: donaleksy99@yandex.ru

Maria I. Volkova – D. Sci. (Med.), Moscow City Oncological Hospital No. 1 of the Moscow Department of Healthcare, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: mivolkova6@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7754-6624

Alexey S. Kalpinskiy – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: dr.kalpinskiy@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2209-3020

Olesya A. Goncharova – Department Head, Clinical Oncology Dispensary No. 1. E-mail: domosedka81@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6322-7144

Konstantin V. Menshikov – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary, Bashkir State Medical University. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Elena V. Karabina – Department Head, Tula Regional Clinical Oncologic Dispensary. E-mail: kev-251@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6062-5318

Aleksandr S. Dergunov – Head of Department, Tver Regional Clinical Oncologic Dispensary. E-mail: a.dergunov87@yandex.ru

Natalya I. Polshina – oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: npolshina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5417-0425

Elena N. Alexandrova – Department Head, Yakutsk Republican Oncologic Dispensary. E-mail: yarod@gov14.ru

Andrey A. Lebedinets – Cand. Sci. (Med.), Leningrad Regional Clinical Hospital. E-mail: andrey.lebedinets@yandex.ru; ORCID: 0009-0002-0240-6656

Alexey K. Panov – oncologist, Novokuznetsk Branch of Rappoport Kuzbass Clinical Oncologic Dispensary. E-mail: donaleksy99@yandex.ru

- ¹⁴ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы», Истра, Красногорск, Россия;
- ¹⁵БУ Ханты-Мансийского АО – Югры «Нижневартовский онкологический диспансер», Нижневартовск, Россия;
- ¹⁶ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;
- ¹⁷КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия;
- ¹⁸ГБУ РД «Республиканский онкологический центр», Махачкала, Россия;
- ¹⁹ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь, Россия;
- ²⁰ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», Балашиха, Россия;
- ²¹ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», Кемерово, Россия;
- ²²ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер», Южно-Сахалинск, Россия;
- ²³ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», Пермь, Россия;
- ²⁴ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск, Россия;
- ²⁵ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала», Казань, Россия;
- ²⁶ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия;
- ²⁷ГАУЗ СО «Центральная городская клиническая больница №24», Екатеринбург, Россия;
- ²⁸ГБУ РМЭ «Республиканский онкологический диспансер», Йошкар-Ола, Россия;
- ²⁹ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр “Медицинский город”», Тюмень, Россия;
- ³⁰ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница», Одинцово, Россия;
- ³¹ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия;
- ³²ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия;
- ³³ГАУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург, Россия;
- ³⁴ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия;
- ³⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
- ³⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;
- ³⁷ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;
- ³⁸ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова», Симферополь, Россия;
- ³⁹ООО Медицинский центр «Лотос», Челябинск, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

Султанбаев Александр Валерьевич – канд. мед. наук, зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РК ОД, доц. каф. педагогики и психологии ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: sultanbaevav@onkorb.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Усынин Евгений Анатольевич – д-р мед. наук, зав. отд.-нием общей онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ». E-mail: gusi70@list.ru; ORCID: 0000-0001-7127-0188

Волконский Михаил Викторович – канд. биол. наук, зав. дневным стационаром №1 (химиотерапевтическим) ГБУЗ «МГОБ № 62». E-mail: mux19@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4060-5015

Михалюк Виктория Викторовна – врач-онколог, зав. отд.-нием химиотерапии БУ ХМАО-Югры «Нижневартовский онкологический диспансер». E-mail: Viktorya-vm@yandex.ru; ORCID: 0009-0006-0220-085X

Зуков Руслан Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и лучевой терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого», глав. врач КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского». E-mail: Zukov_rus@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1576-5930

Анжиганова Юлия Владимировна – онколог, ассистент каф. онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого», зав. урогинекологическим отд.-нием КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского», врач высшей категории. E-mail: anzhi.yuliya@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8388-466X

Гусниев Магомед Абдуракимович – врач-онколог, уролог ГБУ РД РОЦ. E-mail: m.gusniev@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9538-8869

Игумнова Елена Николаевна – врач-онколог ГБУЗ ПК ПК ОД. E-mail: a02112808m@gmail.com; ORCID: 0009-0007-3428-9585

Кузьмичева Светлана Викторовна – врач-онколог, химиотерапевт консультативно-диагностического центра ГБУЗ МО МО ОД

Покатаев Илья Анатольевич – д-р мед. наук, рук. химиотерапевтической службы ГБУЗ «ГКОБ №1». E-mail: ipokataev@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9864-3837

Alexander V. Sultanbaev – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary, Bashkir State Medical University. E-mail: sultanbaevav@onkorb.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Evgeny A. Usynin – D. Sci. (Med.), Cancer Research Institute – Branch of Tomsk National Research Medical Center. E-mail: gusi70@list.ru; ORCID: 0000-0001-7127-0188

Mikhail V. Volkonskiy – Cand. Sci. (Biol.), Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department. E-mail: mux19@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4060-5015

Viktorya V. Mikhalyuk – oncologist, Nizhnevartovsk Oncologic Dispensary. E-mail: Viktorya-vm@yandex.ru; ORCID: 0009-0006-0220-085X

Ruslan A. Zukov – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncologic Dispensary. E-mail: Zukov_rus@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1576-5930

Yulia V. Anzhiganova – oncologist, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncologic Dispensary. E-mail: anzhi.yuliya@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8388-466X

Magomed A. Gusniev – oncologist, urologist, Republican Oncology Center. E-mail: m.gusniev@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9538-8869

Elena N. Igumnova – oncologist, Perm Regional Oncologic Dispensary. E-mail: a02112808m@gmail.com; ORCID: 0009-0007-3428-9585

Svetlana V. Kuzmicheva – oncologist, Moscow Regional Oncologic Dispensary

Ilya A. Pokataev – D. Sci. (Med.), Moscow City Oncological Hospital No. 1 of the Moscow Department of Healthcare. E-mail: ipokataev@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9864-3837

Аннотация

Цель. Оценить безопасность и токсичность ленватиниба с пембролизумабом у неотобранных пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР).

Материалы и методы. В российское наблюдательное исследование IV фазы включен 151 пациент с распространенным ПКР, получавший ленватиниб с пембролизумабом в стандартном дозовом режиме в 36 клинических центрах РФ. Преобладали большие светлоклеточным ПКР (n=145, 96,0%), с синхронными (n=77, 51,0%) метастазами более чем одной локализации (n=111, 73,5%), удаленной первичной опухолью (n=98, 64,9%) групп промежуточного и неблагоприятного прогноза IMDC (n=111, 73,5%). Медиана наблюдения – 9,6 (1–68) мес.

Результаты. Нежелательные явления (НЯ) отмечены у 109 (72,2%) пациентов, НЯ ≥ 3 -й степени – у 26 (17,2%), серьезные НЯ – у 9 (6,0%) из 151 участника исследования. Смертей, обусловленных НЯ, не зарегистрировано. НЯ являлись показанием к редукции дозы ленватиниба в 32 (21,2%) случаях, перерыву в лечении ленватинибом – в 21 (13,9%), отмене ленватиниба – в 2 (1,3%) случаях. Перерыв в терапии пембролизумабом в связи с НЯ оказался необходим в 15 (9,9%) случаях. Оба препарата комбинации отменены из-за проявлений токсичности в 10 (6,6%) наблюдениях. НЯ расценены как иммуноопосредованные у 24 (15,9%) пациентов (3–4-я степень тяжести – n=7, 4,6%) и потребовали назначения высоких доз глюкокортикостероидов у 2 (1,3%) больных.

Выводы. Российское наблюдательное исследование подтвердило приемлемый профиль безопасности терапии ленватинибом с пембролизумабом у пациентов с распространенным ПКР.

Ключевые слова: почечноклеточный рак, ленватиниб, пембролизумаб, безопасность, токсичность

Для цитирования: Волкова М.И., Калпинский А.С., Гончарова О.А., Меньшиков К.В., Карабина Е.В., Дергунов А.С., Польшина Н.И., Александрова Е.Н., Лебединец А.А., Панов А.К., Султанбаев А.В., Усынин Е.А., Волконский М.В., Михалюк В.В., Зуков Р.А., Анжиганова Ю.В., Гусниев М.А., Игумнова Е.Н., Кузьмичева С.В., Покатаев И.А., Ольшанская А.С., Первакова Н.И., Парсаданова Э.Л., Санникова Т.А., Быстров А.А., Дубовиченко Д.М., Мухитова М.Р., Чубенко В.А., Шкрет К.А., Горшенина М.Н., Давлатова М.К., Косарева А.Е., Лутошкина О.А., Маслова О.А., Махнутина М.В., Мишина А.В., Мурзалина М.Ж., Подъячева О.А., Калинин С.А., Маилая О.А., Сафарова А.Р., Семенова К.О., Строкова М.А., Урашкина Е.Ю., Шмыгина О.С. Токсичность и безопасность комбинации ленватиниба с пембролизумабом у больных распространенным почечноклеточным раком. Современная Онкология. 2024;26(1):39–47. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202629

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

Ольшанская Анна Сергеевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием онкоурологии ГБУЗ «ГКОБ №1». ORCID: 0000-0003-0389-564X

Первакова Наталья Ивановна – врач-онколог ГБУЗ «ККОД им. М.С. Раппопорта». E-mail: pni-39@mail.ru

Парсаданова Эльвира Леоновна – зав. дневным стационаром ГБУЗ Сахоблонкодиспансер. E-mail: 2903410@mail.ru

Санникова Татьяна Александровна – врач-онколог ГБУЗ ПК ПККБ «Пермская краевая клиническая больница». E-mail: doctoron@mail.ru; ORCID: 0009-0002-6328-7785

Быстров Александр Анатольевич – канд. мед. наук, зав. онкоурологическим отд-нием ГБУЗ «МГОБ №62».

Дубовиченко Дарья Михайловна – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ГБУЗ АО АКОД. E-mail: dubovichenko27@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1287-0279

Мухитова Миляуша Расиховна – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром №1 ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала». E-mail: Mukhitova.m@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0741-624X

Чубенко Вячеслав Андреевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием лекарственной терапии №2 ГБУЗ «СПб КННЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова». E-mail: vchubenko@me.com; ORCID: 0000-0001-6644-6687

Шкрет Константин Александрович – врач-онколог, зав. отд-нием амбулаторной противоопухолевой терапии ГАУЗ СО «ЦГКБ №24». E-mail: kot_pvl@mail.ru; ORCID: 0009-0009-6547-9095

Горшенина Мария Николаевна – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГБУ ПМЭ РОД.

Давлатова Мавжуда Каримовна – врач-онколог дневного стационара №3 (г. Альметьевск) ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала». E-mail: dmavzhuda@bk.ru; ORCID: 0009-0008-3082-8569

Косарева Алина Евгеньевна – врач-онколог ГАУЗ ТО «МКМЦ „Медицинский город“». E-mail: 7913678677@yandex.ru; ORCID: 0009-0002-6863-247X

Лутошкина Ольга Анатольевна – клинический фармаколог ГБУЗ ПК ПККОД. E-mail: Lutocomm@yandex.ru; ORCID: 0009-0009-9188-7199

Маслова Оксана Алексеевна – врач-онколог, зав. Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ МО ООБ.

Махнутина Мария Валерьевна – врач-онколог отд-ния химиотерапии №1 ГБУЗ СОКОД. E-mail: MahnutinaMV@mail.ru

Мишина Анна Валерьевна – врач-онколог ГАУЗ СО СООД. E-mail: ya.a-nozdrina2016@yandex.ru; ORCID: 0009-0002-0311-1817

Мурзалина Махаббат Жикписбаевна – зав. дневным стационаром противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ ООКОД. E-mail: tyulegenova88@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0078-7467

Anna S. Olshanskaya – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncological Hospital No. 1 of the Moscow Department of Healthcare. ORCID: 0000-0003-0389-564X

Natalia I. Pervakova – oncologist, Rappoport Kuzbass Clinical Oncologic Dispensary. E-mail: pni-39@mail.ru

Elvira L. Parsadanova – Department Head, Sakhalin Regional Oncologic Dispensary. E-mail: 2903410@mail.ru

Tatyana A. Sannikova – oncologist, Perm Regional Clinical Hospital. E-mail: doctoron@mail.ru; ORCID: 0009-0002-6328-7785

Alexandr A. Bystrov – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department

Daria M. Dubovichenko – Cand. Sci. (Med.), Arkhangelsk Clinical Oncologic Dispensary. E-mail: dubovichenko27@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1287-0279

Miliausha R. Mukhitova – Cand. Sci. (Med.), Sigal Republican Clinical Oncologic Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. E-mail: Mukhitova.m@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0741-624X

Vyacheslav A. Chubenko – Cand. Sci. (Med.), Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (oncological). E-mail: vchubenko@me.com; ORCID: 0000-0001-6644-6687

Konstantin A. Shkret – oncologist, Central City Clinical Hospital No. 24. E-mail: kot_pvl@mail.ru; ORCID: 0009-0009-6547-9095

Mariya N. Gorshenina – Department Head, Republican Oncologic Dispensary

Mavzhuda K. Davlatova – oncologist, Sigal Republican Clinical Oncologic Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. E-mail: dmavzhuda@bk.ru; ORCID: 0009-0008-3082-8569

Alina E. Kosareva – Oncologist, Multidisciplinary Clinical Medical Center „Medical City“. E-mail: 7913678677@yandex.ru; ORCID: 0009-0002-6863-247X

Olga A. Lutoshkina – clinical pharmacologist, Perm Regional Oncologic Dispensary. E-mail: Lutocomm@yandex.ru; ORCID: 0009-0009-9188-7199

Oxana A. Maslova – oncologist, Department Head, Odintsovo Regional Hospital

Maria V. Makhnutina – oncologist, Samara Regional Clinical Oncologic Dispensary. E-mail: MahnutinaMV@mail.ru

Anna V. Mishina – oncologist, Sverdlovsk Regional Oncologic Dispensary. E-mail: ya.a-nozdrina2016@yandex.ru; ORCID: 0009-0002-0311-1817

Makhabbat Zh. Murzalina – Department Head, Orenburg Regional Clinical Oncologic Dispensary. E-mail: tyulegenova88@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0078-7467

Toxicity and safety of the combination of lenvatinib with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: The Russian phase IV observational study

Maria I. Volkova^{1,2}, Alexey S. Kalpinskiy³, Olesya A. Goncharova⁴, Konstantin V. Menshikov^{5,6}, Elena V. Karabina⁷, Aleksandr S. Dergunov⁸, Natalya I. Polshina⁹, Elena N. Alexandrova¹⁰, Andrey A. Lebedinets¹¹, Alexey K. Panov¹², Alexander V. Sultanbaev^{5,6}, Evgeny A. Usynin¹³, Mikhail V. Volkonskiy¹⁴, Viktorya V. Mikhalyuk¹⁵, Ruslan A. Zukov^{16,17}, Yulia V. Anzhiganova^{16,17}, Magomed A. Gusniev¹⁸, Elena N. Igumnova¹⁹, Svetlana V. Kuzmicheva²⁰, Ilya A. Pokataev¹, Anna S. Olshanskaya¹, Natalia I. Pervakova²¹, Elvira L. Parsadanova²², Tatyana A. Sannikova²³, Alexandr A. Bystrov¹⁴, Daria M. Dubovichenko²⁴, Miliasha R. Mukhitova²⁵, Viacheslav A. Chubenko²⁶, Konstantin A. Shkret²⁷, Mariya N. Gorshenina²⁸, Mavzhuda K. Davlatova²⁵, Alina E. Kosareva²⁹, Olga A. Lutoshkina¹⁹, Oxana A. Maslova³⁰, Maria V. Makhnutina³¹, Anna V. Mishina³², Makhabbat Zh. Murzalina³³, Oksana A. Podyacheva³⁴, Sergey A. Kalinin^{35,36}, Ovspep A. Mailyan³, Alfiya R. Safarova²⁵, Ksenia O. Semenova³⁷, Mariya A. Strokova³⁸, Ekaterina Yu. Urashkina³⁷, Olesya S. Shmygina³⁹

¹Moscow City Oncological Hospital No. 1 of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

⁴Clinical Oncology Dispensary No. 1, Krasnodar, Russia;

⁵Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia;

⁶Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

⁷Tula Regional Clinical Oncologic Dispensary, Tula, Russia;

⁸Tver Regional Clinical Oncologic Dispensary, Tver, Russia;

⁹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

¹⁰Yakutsk Republican Oncologic Dispensary, Yakutsk, Russia;

¹¹Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia;

¹²Novokuznetsk Branch of Rappoport Kuzbass Clinical Oncologic Dispensary, Novokuznetsk, Russia;

¹³Cancer Research Institute – Branch of Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia;

¹⁴Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department, Istra, Krasnogorsk, Russia; ¹⁵Nizhnevartovsk Oncologic Dispensary, Nizhnevartovsk, Russia;

¹⁶Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

¹⁷Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncologic Dispensary, Krasnoyarsk, Russia;

¹⁸Republican Oncology Center, Makhachkala, Russia;

¹⁹Perm Regional Oncologic Dispensary, Perm, Russia;

²⁰Moscow Regional Oncologic Dispensary, Balashikha, Russia;

²¹Rappoport Kuzbass Clinical Oncologic Dispensary, Kemerovo, Russia;

²²Sakhalin Regional Oncologic Dispensary, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia;

Информация об авторах / Information about the authors

Подъячева Оксана Андреевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии №2 ГУЗ ОКОД. E-mail: doc_ox@mail.ru

Калинин Сергей Анатольевич – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач-онколог отд-ния организации и проведения клинических исследований ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: hrpc@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0694-7911

Маилян Овсеп Араратович – врач-уролог отд-ния онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-9787-8842

Сфарова Альфия Риядовна – зав. дневным стационаром №3 (г. Альметьевск) ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала». E-mail: alfiya70@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2988-3746

Семенова Ксения Олеговна – врач-онколог ГАУЗ ЧОКЦО и ЯМ. E-mail: semenowa.xenya2016@yandex.ru; ORCID: 0009-0002-0764-7790

Строкова Мария Александровна – онколог высшей категории, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №1 ГБУЗ РК «КРОКД им. В.М. Ефетова». E-mail: strokovamaria@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3360-3401

Урашкина Екатерина Юрьевна – врач-онколог ГАУЗ ЧОКЦО и ЯМ. E-mail: U_Kate_1992@mail.ru; ORCID: 0009-0003-5085-5138

Шмыгина Олеся Станиславовна – врач-онколог, зав. отд-нием химиотерапии ООО МЦ «Лотос». E-mail: iva8439@yandex.ru; ORCID: 0009-0007-4875-3203

Oksana A. Podyacheva – Cand. Sci. (Med.), Regional Clinical Oncologic Dispensary. E-mail: doc_ox@mail.ru

Sergey A. Kalinin – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: hrpc@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0694-7911

Ovspep A. Mailyan – urologist, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-9787-8842

Alfiya R. Safarova – Department Head, Sigal Republican Clinical Oncologic Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. E-mail: alfiya70@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2988-3746

Ksenia O. Semenova – oncologist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. E-mail: semenowa.xenya2016@yandex.ru; ORCID: 0009-0002-0764-7790

Mariya A. Strokova – Department Head, Efetov Crimean Republican Oncologic Clinical Dispensary. E-mail: strokovamaria@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3360-3401

Ekaterina Yu. Urashkina – oncologist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. E-mail: U_Kate_1992@mail.ru; ORCID: 0009-0003-5085-5138

Olesya S. Shmygina – oncologist, Lotos Medical Center LLC. E-mail: iva8439@yandex.ru; ORCID: 0009-0007-4875-3203

²³Perm Regional Hospital, Perm, Russia;

²⁴Arkhangelsk Clinical Oncologic Dispensary, Arkhangelsk, Russia;

²⁵Sigal Republican Clinical Oncologic Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia;

²⁶Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (oncological), Saint Petersburg, Russia;

²⁷Central City Clinical Hospital No. 24, Ekaterinburg, Russia;

²⁸Republican Oncologic Dispensary, Yoshkar-Ola, Russia;

²⁹Multidisciplinary Clinical Medical Center „Medical City“, Tyumen, Russia;

³⁰Odintsovo Regional Hospital, Odintsovo, Russia;

³¹Samara Regional Clinical Oncologic Dispensary, Samara, Russia;

³²Sverdlovsk Regional Oncologic Dispensary, Ekaterinburg, Russia;

³³Orenburg Regional Clinical Oncologic Dispensary, Orenburg, Russia;

³⁴Regional Clinical Oncologic Dispensary, Ulyanovsk, Russia;

³⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³⁶Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

³⁷Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

³⁸Efetov Crimean Republican Oncologic Clinical Dispensary, Simferopol, Russia;

³⁹Lotos Medical Center LLC, Chelyabinsk, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the safety and toxicity of lenvatinib with pembrolizumab in unselected patients with advanced renal cell carcinoma (RCC).

Materials and methods. The Russian phase IV observational study included 151 patients with advanced RCC who received lenvatinib with pembrolizumab in a standard dose regimen in 36 clinical centers of the Russian Federation. Most patients were diagnosed with clear cell RCC (n=145, 96.0%), with synchronous (n=77, 51.0%) metastases of more than one location (n=111, 73.5%), removed primary tumor (n=98, 64.9%) and were classified into intermediate and poor IMDC prognostic groups (n=111, 73.5%). Median follow-up was 9.6 (1–68) months.

Results. Any adverse events (AEs) were noted in 109 (72.2%), grade ≥ 3 AEs – in 26 (17.2%), serious AEs – in 9 (6.0%) of 151 patients. There were no deaths caused by AEs. AEs were an indication for lenvatinib dose reduction in 32 (21.2%), a dose interruptions in lenvatinib treatment in 21 (13.9%), and lenvatinib discontinuation in 2 (1.3%) cases. A dose interruptions in pembrolizumab therapy due to AEs was necessary in 15 (9.9%) cases. Both combination drugs were discontinued due to toxicity in 10 (6.6%) cases. AEs were assessed as immune-mediated in 24 (15.9%) patients (grade 3–4 – n=7, 4.6%) and required the prescription of high doses of glucocorticosteroids in 2 (1.3%) patients.

Conclusions. A Russian observational study confirmed the acceptable safety profile of lenvatinib plus pembrolizumab therapy in patients with advanced RCC.

Keywords: renal cell cancer, lenvatinib, pembrolizumab, safety, toxicity

For citation: Volkova MI, Kalpinskiy AS, Goncharova OA, Menshikov KV, Karabina EV, Dergunov AS, Polshina NI, Alexandrova EN, Lebedinets AA, Panov AK, Sultanbaev AV, Usynin EA, Volkonskiy MV, Mikhalyuk VV, Zukov RA, Anzhiganova YuV, Gusniev MA, Igumnova EN, Kuzmicheva SV, Pokataev IA, Olshanska-ya AS, Pervakova NI, Parsadanova EL, Sannikova TA, Bystrov AA, Dubovichenko DM, Mukhitova MR, Chubenko VA, Shkret KA, Gorshenina MN, Davla-tova MK, Kosareva AE, Lutoshkina OA, Maslova OA, Makhnutina MV, Mishina AV, Murzalina MZh, Podyacheva OA, Kalinin SA, Mailyan OA, Safarova AR, Semenova KO, Strokova MA, Urashkina EYu, Shmygina OS. Toxicity and safety of the combination of lenvatinib with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: The Russian phase IV observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(1):39–47. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202629

Введение

Неоперабельный местно-распространенный и диссеминированный почечноклеточный рак (ПКР) является показанием к проведению лекарственной противоопухолевой терапии. В настоящее время режимы выбора для 1-й линии лечения распространенного рака почки – это комбинации, основанные на ингибиторах контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа [1, 2]. Одним из режимов, рекомендованных для терапии у ранее не леченных больных ПКР, является леватиниб с пембролизумабом. Эффективность и безопасность данной комбинации доказана в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) III фазы CLEAR, сравнивавшем иммунотаргетную терапию с монотерапией сунитинибом, и которое показало значимое преимущество леватиниба с пембролизумабом в отношении общей (ОВ) и беспрогрессивной (БПВ) выживаемости и частоты объективного (ЧОО), в том числе полного, ответа на лечение. Частота нежелательных явлений (НЯ) 3-й степени на фоне иммунотаргетной терапии составила 82,4%, наиболее частыми проявлениями тяжелой токсичности являлись артериальная гипертензия (АГ) и диарея [3].

Для оценки эффективности и безопасности леватиниба с пембролизумабом у неопределенных пациентов с распространенным ПКР инициировано российское наблюдательное

исследование IV фазы. Публикация отражает данные по токсичности и безопасности данной комбинации у больных, получающих лечение в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В наблюдательном исследовании приняли участие 36 клинических центров Российской Федерации. Сбор данных производили с 5 февраля 2018 г. по 16 октября 2023 г. Критериями включения в исследование служили возраст 18 лет и старше, морфологически подтвержденный диагноз распространенного ПКР и назначение пациенту пембролизумаба с леватинибом. Критериями исключения являлись противопоказания для назначения пембролизумаба и/или леватиниба, указанные в инструкциях¹. Первичной целью исследования служила БПВ. Вторичные цели включали ОВ, ЧОО и длительность ответа, частоту и длительность контроля над опухолью, а также токсичность и профиль безопасности леватиниба с пембролизумабом. Обследование пациентов производили в соответствии с принятой в каждом центре практикой. Терапию леватинибом с пембролизумабом проводили согласно инструкциям по применению препаратов¹. Использование дополнительных методов обследования и другой терапии не предусматривалось.

В исследование включили 151 пациента. Медиана возраста составила 59 (20–76) лет, доминировали мужчины (n=106, 70,2%).

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата леватиниб. Регистрационный номер: ЛП-003398-060720. Инструкция по медицинскому применению препарата пембролизумаб. Регистрационный номер: ЛП-008684, 2022.

Сниженный соматический статус (<80% по шкале Карновского) на момент старта терапии левватинибом с пембролизумабом имел 41 (27,2%) пациент. Преобладали больные светлоклеточным ПКР (n=145, 96,0%) с синхронными (n=77, 51,0%) метастазами более чем одной локализации (n=111, 73,5%) и удаленной первичной опухолью (n=98, 64,9%). Среди локализаций метастазов доминировали легкие (n=96, 63,6%), лимфоузлы (n=74, 79,0%) и кости (n=49, 32,5%). До начала иммунотаргетного лечения в группу благоприятного прогноза по шкале IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium [4] классифицированы 40 (26,5%) больных, промежуточного – 80 (53,0%) и неблагоприятного прогноза – 31 (20,5%) пациент.

Предшествующую системную противоопухолевую терапию получали 14 (9,3%) больных (от 1 до 4-й линии), 137 (90,7%) пациентам лекарственное лечение ранее не проводили.

Всем больным назначали левватиниб в стартовой дозе 20 мг/сут перорально и пембролизумаб в дозе 200 мг 1 раз в 3 нед в виде внутривенной инфузии. В 148 (98,0%) случаях терапию проводили до прогрессирования или непереносимой токсичности, в 3 (2,0%) наблюдениях терапия пембролизумабом прекращена через 2 года после старта, пациенты продолжали лечение левватинибом в монорежиме. При медиане наблюдения за всеми больными 9,6 (1–68) мес 106 (70,2%) пациентов продолжают терапию, 45 (29,8%) больных прекратили лечение: по причине смерти (n=22, 8,3%), прогрессирования (n=15, 5,6%), непереносимой токсичности (n=4, 1,5%) или другим причинам, включившим отказ от лечения и отсутствие препаратов (n=4, 1,5%). Медиана продолжительности терапии во всей популяции исследования составила 9,5 (1–64) мес: у завершивших лечение пациентов – 9,8 (1–48) мес, у продолжающих терапию больных – 9,4 (1–64) мес.

Медицинские данные пациентов формализованы в виде электронных таблиц. НЯ считался любой неблагоприятный симптом, заболевание, а также увеличение интенсивности ранее имевшихся симптомов, возникшие после начала терапии. У всех пациентов регистрировали НЯ начиная с 1-го дня терапии до окончания периода наблюдения и оценивали их степень тяжести по классификации СТСАЕ (Common terminology criteria for adverse events) v. 4.0 [5].

Результаты

НЯ отмечены у 109 (72,2%) пациентов, НЯ≥3-й степени – у 26 (17,2%), серьезные НЯ – у 9 (6,0%) из 151 участника исследования. Смертей, обусловленных токсичностью, не зарегистрировано ни в одном случае. НЯ были показанием к редукции дозы левватиниба в 32 (21,2%) наблюдениях, перерывы в лечении левватинибом потребовались у 21 (13,9%) больного, отмена левватиниба – у 2 (1,3%) пациентов. Перерыв в терапии пембролизумабом в связи с НЯ оказался необходим в 15 (9,9%) случаях. Оба препарата комбинации отменены из-за проявлений токсичности в 10 (6,6%) наблюдениях (табл. 1).

На фоне терапии левватинибом с пембролизумабом чаще всего регистрировались неврологические (n=71, 47,0%), сердечно-сосудистые (n=70, 46,4%) и кожные НЯ (n=33, 21,9%). Менее чем у 20% пациентов отмечалось развитие гастроинтестинальной токсичности (n=30, 19,9%) и связанных с лечением эндокринопатий (n=27, 17,9%). Гораздо реже встречались проявления печеночной (n=12, 7,9%) и почечной (n=10, 6,6%) токсичности, очень редко – костно-мышечные (n=2, 2,0%) и легочные (n=2, 1,3%) НЯ.

Наиболее частым неврологическим проявлением токсичности являлась утомляемость (n=58, 38,4%), которую считали отдельным НЯ после исключения других причин, потенциально способных вызвать данный симптом. Остальные неврологические НЯ регистрировались редко и включали диссомнию (n=2, 1,3%), периферическую нейропатию (n=2, 1,3%), миастению (n=2, 1,3%), не имеющий органической причины болевой синдром (n=2, 1,3%) и потерю сознания (n=1, 0,7%).

Среди сердечно-сосудистых НЯ доминировала АГ (n=65, 43,0%). В структуре кардиологических проявлений токсичности фигурировали кардиомиопатия (n=2, 1,3%), острый инфаркт миокарда – ОИМ (n=2, 1,3%) и острое нарушение мозгового кровообращения – ОНМК (n=2, 1,3%).

Таблица 1. Безопасность терапии левватинибом с пембролизумабом у 151 пациента с распространенным ПКР
Table 1. Safety of therapy with lenvatinib and pembrolizumab in 151 patients with advanced renal cell carcinoma (RCC)

Показатели безопасности	Пациенты	
	n	%
Любые НЯ	109	72,2
Тяжелые НЯ	26	17,2
Серьезные НЯ	9	6,0
Смерть из-за НЯ	0	0,0
Редукция дозы левватиниба	32	21,2
на 1 уровень	21	13,9
на 2 уровня	5	3,3
на 3 уровня	6	4,0
Перерыв в лечении левватинибом	21	13,9
Медиана длительности перерыва в лечении левватинибом (min–max), дни	10 (1–89)	
Отмена только левватиниба из-за НЯ	2	1,3
Перерыв в лечении пембролизумабом из-за НЯ	15	9,9
Медиана длительности перерыва в лечении пембролизумабом (min–max), дни	12 (1–89)	
Отмена только пембролизумаба из-за НЯ	0	0,0
Отмена комбинации из-за НЯ	10	6,6

Наиболее распространенным осложнением со стороны кожи и слизистых была сыпь (n=17, 11,3%). Сухость кожи (n=7, 4,6%), ладонно-подошвенный синдром – ЛПС (n=3, 2,0%) и зуд (n=2, 1,3%) отмечались гораздо реже. У 7 (4,6%) пациентов зарегистрирован стоматит.

Среди проявлений токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта доминировала диарея (n=22, 14,6%). Другие гастроинтестинальные НЯ отмечались редко и включали тошноту и рвоту (n=3, 2,0%), сухость во рту (n=3, 2,0%), снижение массы тела (n=3, 2,0%), запор (n=2, 1,3%), утрату аппетита (n=1, 0,7%) и панкреатит (n=1, 0,7%).

Самой распространенной эндокринопатией, связанной с лечением, являлся гипотиреоз (n=22, 14,6%), гораздо реже регистрировались случаи гипертиреоза (n=2, 1,3%) и манифестации сахарного диабета (n=3, 2,0%).

У 12 (7,9%) пациентов развился лекарственный гепатит, сопровождавшийся повышением уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 10 (6,6%) наблюдениях и эскалацией уровня билирубина в 5 (3,3%).

Почечная токсичность зарегистрирована у 10 (6,6%) пациентов и проявлялась повышением уровня креатинина сыворотки крови во всех случаях. Легочная токсичность проявлялась развитием пневмонита и отмечена в 2 (1,3%) наблюдениях. Костно-мышечные НЯ включали миалгию у 2 (1,3%) и артрит у 1 (0,7%) пациента.

Самыми частыми НЯ, достигшими 3–4-й степени тяжести, оказались АГ (n=16, 10,6%) и диарея (n=4, 2,6%). Редкими (≤2%) тяжелыми проявлениями токсичности, ассоциированными с иммунотаргетной терапией, являлись ОИМ, ОНМК, кардиомиопатия, пневмонит, почечная и печеночная токсичность, утомляемость, диссомния, сыпь, ЛПС и стоматит. К серьезным НЯ относились ОИМ, ОНМК, АГ и пневмонит (табл. 2).

Среди лабораторных отклонений, зарегистрированных на фоне лечения, фигурировали повышение уровней АЛТ и/или АСТ, билирубина, гипергликемия, повышение амилазы, липазы и нейтропения. Третьей степени тяжести достигло повышение уровней трансаминаз и билирубина, остальные лабораторные отклонения относились к 1–2-й степени тяжести (табл. 3).

НЯ расценены как иммуноопосредованные (ИОНЯ) у 24 (15,9%) пациентов (3–4-я степень тяжести у 7 участников, 4,6%). ИОНЯ включали кожные, почечные НЯ, гипотиреоз

Таблица 2. НЯ на фоне терапии левватинибом с пембролизумабом у 151 пациента с распространенным ПКР
Table 2. Adverse events (AEs) during therapy with lenvatinib and pembrolizumab in 151 patients with advanced RCC

НЯ	Пациенты (n=151)			
	все степени		3–4-я степень	
	п	%	п	%
Неврологические	71	47,0	2	1,3
Утомляемость	58	38,4	1	0,7
Бессонница	2	1,3	1	0,7
Нейропатия	2	1,3	0	0,0
Потеря сознания	1	0,7	0	0,0
Болевой синдром, нет связи с ПКР	2	1,3	0	0,0
Миастения	1	0,7	0	0,0
Сердечно-сосудистые	70	46,4	20	13,2
АГ	65	43,0	16	10,6
Кардиомиопатия	3	2,0	2	1,3
Инфаркт	3	2,0	3	2,0
Инсульт	3	2,0	3	2,0
Со стороны кожи и слизистых	33	21,9	3	2,0
Сыпь	17	11,3	1	0,7
ЛПС	3	2,0	1	0,7
Зуд	2	1,3	0	0,0
Сухость кожи	7	4,6	0	0,0
Стоматит	7	4,6	1	0,7
Гастроинтестинальные	30	19,9	4	2,6
Тошнота, рвота	3	2,0	0	0,0
Диарея	22	14,6	4	2,6
Запор	2	1,3	0	0,0
Снижение аппетита	1	0,7	0	0,0
Снижение массы тела	3	2,0	0	0,0
Сухость во рту	3	2,0	0	0,0
Панкреатит	1	0,7	0	0,0
Эндокринные	27	17,9	1	0,7
Гипотиреоз	22	14,6	1	0,7
Гипертиреоз	2	1,3	0	0,0
Манифестация сахарного диабета	3	2,0	0	0,0
Печеночные	12	7,9	2	1,3
Почечные	10	6,6	4	2,6
Костно-мышечные	3	2,0	0	0,0
Артрит	1	0,7	0	0,0
Миалгия	2	1,3	0	0,0
Легочные	2	1,3	2	1,3
Пневмонит	2	1,3	2	1,3

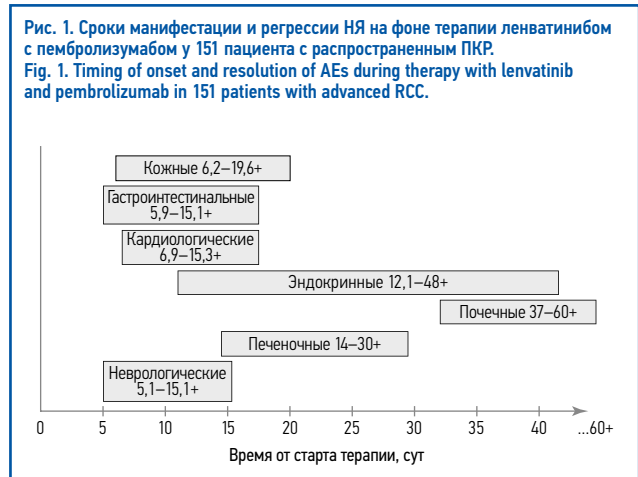


Таблица 3. Лабораторные отклонения на фоне терапии левватинибом с пембролизумабом у 151 пациента с распространенным ПКР
Table 3. Laboratory abnormalities during therapy with lenvatinib and pembrolizumab in 151 patients with advanced RCC

Лабораторные отклонения	Пациенты (n=151)	
	все, п (%)	3–4-я степень тяжести, п (%)
Повышение уровней АЛТ и/или АСТ	10 (6,6)	2 (1,3)
Повышение уровня билирубина	5 (3,3)	1 (0,7)
Гипергликемия	3 (2,0)	0 (0,0)
Повышение уровня амилазы	1 (0,7)	0 (0,0)
Повышение уровня липазы	1 (0,7)	0 (0,0)
Нейтропения	1 (0,7)	0 (0,0)

Таблица 4. НЯ на фоне терапии левватинибом с пембролизумабом у 151 пациента с распространенным ПКР
Table 4. AEs during therapy with lenvatinib and pembrolizumab in 151 patients with advanced RCC

Иммуноопосредованные НЯ	Пациенты (n=151)	
	п (%)	3–4-я степень тяжести, п (%)
Все	24 (15,9)	7 (4,6)
Кожные	3 (2,0)	0 (0,0)
Нефрит	3 (2,0)	3 (2,0)
Нейропатия/радикулопатия	3 (2,0)	0 (0,0)
Гипотиреоз	2 (1,3)	0 (0,0)
Гипертиреоз	2 (1,3)	0 (0,0)
Гепатит	2 (1,3)	0 (0,0)
Миозит	2 (1,3)	0 (0,0)
Пневмонит	2 (1,3)	2 (1,3)
Миокардит	2 (1,3)	2 (1,3)
Колит	1 (0,7)	0 (0,0)
Миастения	1 (0,7)	0 (0,0)

и гипертиреоз, гепатиты, пневмониты, миокардиты, колиты, нейропатии/радикулопатии, миозиты и миастению (табл. 4). Назначение глюкокортикостероидов (ГКС) потребовалось 6 (4,0%) пациентам, в том числе в высоких дозах (>40 мг/кг/сут из расчета эквивалента преднизолона) 2 (1,3%) больным.

Сроки манифестации разных видов токсичности варьировали. Раньше всего реализовались неврологические (медиана интервала от старта терапии до манифестации симптомов – 5,1 сут), гастроинтестинальные (медиана интервала – 5,9 сут), кожные (медиана интервала – 6,2 сут) и кардиологические НЯ (медиана интервала – 6,9 сут).

Эндокринные, печеночные и почечные проявления токсичности появлялись в более поздние сроки (медиана интервала от начала терапии до реализации проявлений – 12,1, 14 и 37 сут соответственно). Медиана сроков регрессии НЯ не достигнута ни для одного из видов зарегистрированной токсичности (рис. 1).

Лекарственные препараты для коррекции НЯ применяли у 44 (29,1%) пациентов, 30 (19,9%) больных получали корректирующую терапию более чем одним лекарственным средством. Чаще всего использовали гипотензивные препараты, лоперамид и L-Тироксин.

Дискуссия

Комбинация ингибитора белка программируемой клеточной смерти лимфоцитов-1 (PD-1) пембролизумаба и мультикиназного высокоаффинного тирозинкиназного ингибитора ленватиниба, направленная на реиндукцию Т-клеточного противоопухолевого иммунного ответа и подавление опухолевого ангиогенеза, продемонстрировала высокую эффективность при распространенном ПКР в РКИ III фазы CLEAR. По сравнению с предшествующим стандартом 1-й линии терапии сунитинибом иммунотаргетная комбинация достоверно увеличивала ОВ (отношение рисков 0,79, 95% доверительный интервал 0,63–0,99), БПВ (отношение рисков 0,47; 95% доверительный интервал 0,38–0,57), а также ЧОО с 36,7 до 71,3% [6].

Тирозинкиназный ингибитор ленватиниб, блокирующий рецепторы ростовых факторов, обуславливает развитие НЯ, по сути, являющихся следствием нарушения микроциркуляции в тканях и органах. Редукция капиллярного кровотока способна привести к манифестации АГ, появлению диареи, изменений кожи и слизистых, гипотиреоза, а также повреждению почечного эпителия и гепатоцитов [7]. Пембролизумаб, ингибируя PD-1 на поверхности Т-клеток, не только восстанавливает противоопухолевый иммунный ответ, но и частично блокирует распознавание собственных клеток иммунной системой, создавая условия для реализации ИОНЯ. Аутоиммунное воспаление может развиваться в любых тканях и органах, однако наиболее частыми мишенями иммуноопосредованных реакций являются кожа, желудочно-кишечный тракт и железы внутренней секреции, прежде всего – щитовидная железа [8]. Сочетание препаратов разных фармакологических групп обеспечивает комбинированный профиль токсичности данного лекарственного режима и требует внимания к его безопасности.

В регистрационном исследовании при медиане длительности терапии ленватинибом с пембролизумабом 17 мес НЯ зарегистрированы у 99,7% пациентов и достигли 3–5-й степени тяжести в 82,4% случаев. Проявления токсичности потребовали перерывов в лечении ленватинибом, пембролизумабом или обоими препаратами у 78,4% больных, редукция дозы ленватиниба – в 68,8% наблюдений, отмены терапии – в 37,2% случаев (ленватинибом – 25,6%, пембролизумабом – 28,7%, обоими препаратами – 13,4%) [3]. В российском исследовании IV фазы, включившем 151 пациента, которые получали пембролизумаб с ленватинибом в 1-й (90,7%) и последующих (9,3%) линиях терапии в среднем в течение 9,5 мес, профиль безопасности комбинации оказался более благоприятным: НЯ зарегистрированы у 72,2% больных при частоте токсичности 3–4-й степени 17,2%. Редукция дозы ленватиниба потребовалась 21,2% пациентов, перерыв в терапии ленватинибом и пембролизумабом – 13,9 и 9,9%, отмена ленватиниба, пембролизумаба или обоих препаратов – 1,3, 0,0 и 6,6% больных соответственно. Расхождение данных наблюдательного исследования с результатами регистрационного РКИ, вероятно, обусловлено меньшей частотой визитов к врачу, более низким качеством репортирования симптомов, а также сложностями объективизации и градирования жалоб в условиях реальной клинической практики. Тем не менее относительно невысокая частота редукций дозы ленватиниба, перерывов в лечении и отмен терапии, несомненно, свидетельствует о приемлемой переносимости комбинации.

В наблюдательном исследовании самыми частыми НЯ являлись АГ (43,0%), утомляемость (38,4%), диарея (14,6%), гипотиреоз (14,6%) и сыпь (11,3%). Остальные проявления токсичности репортировались с частотой менее 10%. Ранее не описанных на фоне терапии ленватинибом с пембролизумабом НЯ и лабораторных отклонений не зарегистрировано. В РКИ III фазы CLEAR наиболее распространенными НЯ были диарея (61,4%), АГ (55,4%), гипотиреоз (47,2%), снижение аппетита (40,3%) и слабость (40,1%). Среди проявлений токсичности, частота которых превышала 20%, фигурировали тошнота и рвота, стоматит, дисфония, снижение массы тела,

протеинурия, ЛПС, артралгия, запоры и сыпь [3]. Обращает на себя внимание, что в реальной клинической практике более качественно регистрировались НЯ, подлежащие объективной оценке, входящей в стандарт физикального обследования (АГ, сыпь). Проявления токсичности, репортируемые пациентом (диарея, тошнота и рвота, снижение аппетита), а также требующие выполнения дополнительных тестов (оценка уровня тиреотропного гормона – ТТГ), диагностировались реже.

Самым частым лабораторным отклонением в наблюдательном исследовании являлось повышение уровней трансаминаз сыворотки крови (6,6%), повышение липазы отмечено только в 1 (0,7%) случае. В РКИ наибольшей частоты достигло повышение уровня ТТГ, амилазы и липазы, которые не входят в стандартную панель анализов крови, выполняемую в рутинной практике [3].

В наблюдательном исследовании частота ИОНЯ составила 15,9%, включая 4,6% аутоиммунных реакций 3–4-й степени тяжести, к которым относились нефрит (n=3), пульмонит (n=2) и миокардит (n=2). В РКИ III фазы CLEAR частота НЯ, представляющих интерес для терапии пембролизумабом, отмечена у 60,8% пациентов, включая 14,8% случаев тяжелых проявлений токсичности. Необходимо подчеркнуть, что авторы не дифференцировали аутоиммунный и ленватиниб-индуцированный гипотиреоз. При этом общая частота гипотиреоза, диагностированного на основании повышения уровня ТТГ, достигла 47,2%. Из других характерных для пембролизумаба НЯ чаще всего регистрировались гипертиреоз (8,0%), пульмонит (5,4%) и надпочечниковая недостаточность (5,1%). Тяжелые проявления кожной токсичности (5,1%) по причине, изложенной выше, также автоматически относили к НЯ интереса без дифференциации их возможной этиологии [3].

Авторами регистрационного исследования не опубликованы сроки реализации НЯ. По данным наблюдательного исследования, раньше всего (в течение 1-й недели после старта терапии) появляются симптомы неврологических, гастроинтестинальных, кожных и кардиологических проявлений токсичности. Эндокринопатии и печеночные НЯ реализуются со 2-й недели лечения, а нефротоксичность проявляется после завершения 1-го цикла терапии. При медиане наблюдения 9,6 мес медиана времени до регрессии НЯ не достигнута. Эти показатели не противоречат ранее опубликованным данным [9].

Ожидая, с учетом спектра токсичности, для коррекции НЯ в реальной клинической практике чаще всего требовалось назначение антигипертензивных препаратов, лоперамида и гормонозаместительной терапии. С целью купирования ИОНЯ ГКС применялись только у 4,0% пациентов (в высоких дозах – у 1,3% больных). Следует подчеркнуть, что, по данным ретроспективного исследования (n=413), обоснованное назначение ГКС для коррекции аутоиммунных реакций на фоне терапии ингибиторами контрольных точек не приводит к снижению ОВ [10].

Заключение

Российское наблюдательное исследование подтвердило приемлемый профиль безопасности терапии ленватинибом с пембролизумабом у пациентов с распространенным ПКР. Частота НЯ, зарегистрированных на фоне терапии, составила 72,2%, включая 17,2% тяжелых проявлений токсичности. ИОНЯ развились в 15,9% случаев и достигли 3–4-й степени тяжести у 4,6% больных. Профиль токсичности комбинации соответствует ранее опубликованным данным. Новых сигналов по безопасности не получено. Самыми частыми тяжелыми НЯ являлись АГ и диарея. Ранее выявление и своевременная коррекция проявлений токсичности позволяют продолжать терапию 98,5% пациентам. Спектр НЯ, специфичных для иммунотаргетной терапии, требует дополнения схемы мониторинга пациентов, получающих ленватиниб с пембролизумабом, регулярной оценкой уровней ТТГ, АЛТ, АСТ, билирубина и амилазы сыворотки крови.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. М.И. Волкова, А.С. Калпинский, О.А. Гончарова, К.В. Меньшиков, Е.В. Карабина, А.С. Дергунов, Н.И. Польшина, Е.Н. Александрова, А.А. Лебединец, А.К. Панов, А.В. Султанбаев, Е.А. Усынин, М.В. Волконский, В.В. Михалюк, Р.А. Зуков, Ю.В. Анжиганова, М.А. Гусниев, Е.Н. Игумнова, С.В. Кузьмичева, И.А. Покатаев, А.С. Ольшанская, Н.И. Парсаданова, Э.Л. Парсаданова, Т.А. Санникова, А.А. Быстров, Д.М. Дубовиченко, М.Р. Мухитова, В.А. Чубенко, К.А. Шкрет, М.Н. Горшенина, М.К. Давлатова, А.Е. Косарева, О.А. Лутошкина, О.А. Маслова, М.В. Махнутина, А.В. Мишина, М.Ж. Мурзалина, О.А. Подъячева, С.А. Калинин, О.А. Маилян, А.Р. Сафарова, К.О. Семенова, М.А. Строкова, Е.Ю. Урашкина, О.С. Шмыгина – сбор данных и участие в написании текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. M.I. Volkova, A.S. Kalpinskiy, O.A. Goncharova, K.V. Menshikov, E.V. Karabina, A.S. Dergunov, N.I. Polshina, E.N. Alexandrova, A.A. Lebedinets, A.K. Panov, A.V. Sultanbaev, E.A. Usynin, M.V. Volkonskiy, V.V. Mikhalyuk, R.A. Zukov, Yu.V. Anzhiganova,

M.A. Gusniev, E.N. Igumnova, S.V. Kuzmicheva, I.A. Pokataev, A.S. Olshanskaya, N.I. Pervakova, E.L. Parsadanova, T.A. Sannikova, A.A. Bystrov, D.M. Dubovichenko, M.R. Mukhitova, V.A. Chubenko, K.A. Shkret, M.N. Gorshenina, M.K. Davlatova, A.E. Kosareva, O.A. Lutoshkina, O.A. Maslova, M.V. Makhnutina, A.V. Mishina, M. Zh. Murzalina, O.A. Podyacheva, S.A. Kalinin, O.A. Mailyan, A.R. Safarova, K.O. Semenova, M.A. Strokova, E.Yu. Urashkina, O.S. Shmygina – data collection and participation in writing the text of the article.

Источник финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки. Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений. Авторы несут полную ответственность за содержание и редактирование публикации.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration. This publication was supported by company Eisai. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion. The authors are solely responsible for the content and editing of the publication.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Волкова М.И., Алексеев Б.Я., Gladkov O.A., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-1):579-88 [Volkova MI, Alekseev Bla, Gladkov OA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu pochechnokletochnogo raka. *Malignant Tumours*. 2022;12(3s2-1):579-88 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-579-588
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer. Version 1.2024 – June 21, 2023. Available at: [ef859f09-bbdb-4f93-a071-813955f982bd.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gf/pdf/kidney.pdf) (raghavhealthcare.in). Accessed: 15.12.2023.
3. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al; CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(14):1289-300. DOI:10.1056/NEJMoa2035716
4. International mRCC Database Consortium. Available at: <https://www.imdconline.com/> Accessed: 15.12.2023.
5. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. 2017. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf. Accessed: 15.12.2023.
6. Motzer RJ, Porta C, Eto M, et al. Final prespecified overall survival analysis of CLEAR: 4-year follow-up of lenvatinib plus pembrolizumab vs sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. ASCO Annual Meeting. Abstract 4502. Presented June 5, 2023.
7. Cabanillas ME, Takahashi S. Managing the adverse events associated with lenvatinib therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Semin Oncol*. 2019;46(1):57-64. DOI:10.1053/j.seminoncol.2018.11.004
8. König D, Läubli H. Mechanisms of Immune-Related Complications in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Pharmacology*. 2021;106(3-4):123-36. DOI:10.1159/000509081
9. Davies M, Duffield EA. Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events. *Immunotargets Ther*. 2017;6:51-71. DOI:10.2147/ITT.S141577
10. De Giglio A, Mezquita L, Auclin E, et al. Impact of Intercurrent Introduction of Steroids on Clinical Outcomes in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients under Immune-Checkpoint Inhibitors (ICI). *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2827. DOI:10.3390/cancers12102827

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.01.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 05.03.2024



OMNIDOCTOR.RU