

Лечение метастатического светлоклеточного рака почки: фокус на пациентах благоприятной прогностической группы

А.А. Румянцев, <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, alexeymma@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Современные клинические рекомендации различных отечественных и зарубежных профессиональных сообществ указывают в качестве варианта выбора первой линии терапии метастатического светлоклеточного рака почки комбинированные режимы вне зависимости от группы прогноза пациента. Данная обзорная статья посвящена анализу современных данных о доказательной базе применения различных вариантов комбинированных режимов терапии у пациентов с метастатическим раком почки и оценке роли однокомпонентных вариантов противоопухолевой терапии в первоначальном лечении данного заболевания. Проанализированы результаты исследований, посвященных применению современных иммуноонкологических режимов терапии в первой линии лечения рака почки с акцентом на группу благоприятного прогноза, в т. ч. с учетом последних обновлений данных исследований по оценке эффективности комбинаций (пембролизумаб/акситиниб, пембролизумаб/ленватиниб, ниволумаб/кабозантиниб, авелумаб/акситиниб). Продemonстрировано, что, хотя использование отдельных комбинаций иммуноонкологических и таргетных препаратов обеспечивает лучшие показатели контроля заболевания, частоты объективного ответа и выживаемости без прогрессирования, ни одна из изученных комбинаций к настоящему моменту не показала достоверного увеличения общей выживаемости пациентов – ключевого показателя эффективности лечения при метастатическом опухолевом процессе. По результатам анализа сделан вывод о том, что монотерапия тирозинкиназными ингибиторами, например сунитинибом или пазопанибом, представляется достаточной и оптимальной с клинической и экономической точек зрения при лечении пациентов благоприятной прогностической группы. Для пациентов с благоприятным прогнозом монотерапия тирозинкиназными ингибиторами может быть основной, а не альтернативной терапевтической опцией до тех пор, пока не доказано преимущество комбинаций с точки зрения общей выживаемости.

Ключевые слова: рак почки, IMDC, MSKCC, благоприятный прогноз, сунитиниб, пазопаниб, пембролизумаб, акситиниб, ленватиниб, кабозантиниб, ниволумаб

Для цитирования: Румянцев АА. Лечение метастатического светлоклеточного рака почки: фокус на пациентах благоприятной прогностической группы. *Медицинский совет*. 2023;17(22):80–86. <https://doi.org/10.21518/ms2023-419>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma: focus on a group of patients with favourable prognosis

Alexey A. Rumyantsev, <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, alexeymma@gmail.com

Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Current clinical guidelines of various domestic and foreign professional communities indicate combination regimens as an option for the first-line therapy for metastatic clear cell renal cell carcinoma, regardless of the patient's prognosis group. This review article is devoted to the analysis of the current evidence base for the use of different variants of combination therapy regimens in patients with metastatic renal cell carcinoma and assessment of the role of single-component cancer therapy options in the initial treatment of this disease. We reviewed the results of studies of current immuno-oncology therapy regimens in the first-line renal cell carcinoma therapy with a focus on a favourable prognosis group, taking into account the latest updates from the studies evaluating the efficacy of combination treatments (pembrolizumab/axitinib, pembrolizumab/lenvatinib, nivolumab/cabozantinib, avelumab/axitinib). We found that although the use of certain combinations of immuno-oncology and targeted drugs give better results of disease control, objective response and progression-free survival rates, none of the studied combinations to date has shown a significant increase in overall patient survival rates, which is a key treatment efficacy indicator in metastatic cancer. Conclusions drawn from this review indicate that monotherapy with tyrosine kinase inhibitors, such as sunitinib or pazopanib, appears to be sufficient and optimal from a clinical and economic point of view in the treatment of a favourable prognosis group. For patients with a favourable prognosis, tyrosine kinase inhibitor monotherapy may be a primary rather than an alternative therapeutic option until the benefit of combinations in terms of overall survival rates has been showed.

Keywords: renal cancer, IMDC, MSKCC, favourable prognosis, sunitinib, pazopanib, pembrolizumab, axitinib, lenvatinib, cabozantinib, nivolumab

For citation: Rumyantsev AA. Treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma: focus on patients in good prognosis group. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(22):80–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-419>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ландшафт системной терапии метастатического светлоклеточного рака почки претерпевает стремительные изменения, в первую очередь за счет внедрения в клиническую практику новых эффективных комбинаций препаратов, которые постепенно вытесняют старые тирозинкиназные ингибиторы [1]. Актуальные на момент написания статьи клинические рекомендации различных отечественных и зарубежных профессиональных сообществ однозначно указывают в качестве варианта выбора первой линии терапии метастатического светлоклеточного рака почки комбинированные режимы вне зависимости от группы прогноза пациента (табл. 1).

В рекомендациях RUSSCO, EAU и NCCN указание на применение сунитиниба и пазопаниба в первой линии терапии метастатического рака почки присутствует только в качестве «другого допустимого» режима терапии (например, для пациентов, которые не могут перенести иммунотерапию). В остальных случаях клинические рекомендации однозначно указывают на приоритет использования комбинированных режимов терапии. В то же время токсичность таких вариантов терапии существенна. Данная статья посвящена обзору современных данных о доказательной базе применения комбинированных режимов терапии у пациентов с метастатическим раком почки и оценке роли однокомпонентных вариантов противоопухолевой терапии в первоначальном лечении данного заболевания.

ПЕМБРОЛИЗУМАБ/АКСИТИНИБ

Комбинация пембролизумаба и акситиниба стала первой из продемонстрировавших эффективность в лечении распространенного светлоклеточного рака почки. Впервые ее активность была показана в исследовании Ib-фазы, представленном в 2018 г. Было включено 52 ранее не леченных пациента, объективный ответ был зарегистрирован у 38 (73%) из них, что значительно превосходило показатели эффективности для других вариантов лечения [5]. Результаты этого исследования легли в основу крупного рандомизированного исследования III фазы KEYNOTE-426. Включались пациенты с метастатическим светлоклеточным почечно-клеточным раком, рандомизация осуществлялась в группу монотерапии сунитинибом (50 мг внутрь в течение 4 нед. с последующим двухнедельным перерывом – режим «4/2») или в группу пембролизумаба/акситиниба (пембролизумаб 200 мг каждый 21 день, акситиниб 5 мг × 2 раза в сутки с возможностью постепенной эскалации дозы препарата до 10 мг × 2 раза

в сутки). В качестве первичной конечной точки исследования были выбраны два оцениваемых показателя – общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) [6].

Всего в KEYNOTE-426 был включен 861 пациент, благоприятный прогноз по классификации IMDC был у 31% пациентов. При первом же анализе данных исследования, опубликованных в 2019 г., было выявлено значимое преимущество применения комбинации пембролизумаба/акситиниба перед монотерапией сунитинибом – при медиане наблюдения 12,8 мес. медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп исследования, а показатель однолетней ОВ составил 89,9% в группе исследуемой комбинации по сравнению с 78,3% в группе сунитиниба (отношение рисков [ОР] 0,53; $p < 0,0001$). Медиана ВБП составила 15,1 и 11,1 мес. соответственно (HR 0,69; $p < 0,001$). Исследование было признано позитивным, его результаты легли в основу одобрения комбинации в разных странах по всему миру и внесены в международные и отечественные клинические рекомендации. В то же время в подгрупповом анализе результатов исследования достоверные различия в ОВ пациентов отмечались только среди пациентов неблагоприятной (ОР 0,43; 95% ДИ 0,23–0,81) и промежуточной (ОР 0,53; 95% ДИ 0,35–0,82) прогностических групп, в то время как в группе благоприятного прогноза достоверных различий зарегистрировано не было (ОР 0,64; 95% ДИ 0,24–1,68).

● **Таблица 1.** Рекомендации по лечению метастатического рака почки

● **Table 1.** Treatment guidelines for metastatic renal cell carcinoma

Рекомендации	Благоприятный прогноз	Промежуточный/неблагоприятный прогноз
RUSSCO [2]	Пембролизумаб/ленватиниб Ниволумаб/кабозантиниб	Ипилимуаб/ниволумаб Пембролизумаб/акситиниб Пембролизумаб/ленватиниб Ниволумаб/кабозантиниб
NCCN *	Пембролизумаб/акситиниб Пембролизумаб/ленватиниб Ниволумаб/кабозантиниб	Ипилимуаб/ниволумаб Пембролизумаб/акситиниб Пембролизумаб/ленватиниб Ниволумаб/кабозантиниб Кабозантиниб
ASCO [3]	ИО + ТКИ комбинации	ИО + ТКИ комбинации
EAU [4]	Пембролизумаб/акситиниб Пембролизумаб/ленватиниб Ниволумаб/кабозантиниб	Пембролизумаб/акситиниб Пембролизумаб/ленватиниб Ниволумаб/кабозантиниб Сунитиниб, пазопаниб

* NCCN Clinical Practice Guidelines. Kidney Cancer Version 1.2024. Published June 21, 2023. Accessed October 4, 2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.

По мере дальнейшего наблюдения за пациентами публиковались обновленные данные KEYNOTE-426: например, в 2020 и 2023 гг. на момент представления обновленных результатов медиана наблюдения составила 30,6 и 67,2 мес. соответственно [7–9]. Увеличение срока наблюдения позволило получить более точные данные о влиянии комбинации пембролизумаба/акситиниба на отдаленные результаты лечения (табл. 2).

Как видно из данных, представленных в табл. 2, в группе благоприятного прогноза пациентов, несмотря на значимое увеличение частоты объективного ответа и стойкую тенденцию к увеличению беспрогрессивной выживаемости пациентов, каких-либо различий в ОБ достигнуть не удалось. Это ставит под сомнение целесообразность применения комбинации пембролизумаба/акситиниба в благоприятной прогностической категории пациентов.

ПЕМБРОЛИЗУМАБ/ЛЕНВАТИНИБ

Оценке эффективности и безопасности данной комбинации препаратов было посвящено рандомизированное исследование III фазы CLEAR, чьи результаты впервые были представлены в 2019 г. [10]. Пациенты рандомизировались в равном соотношении (1:1:1) в три группы: ленватиниб 20 мг 1 раз в сутки в сочетании с пембролизумабом 200 мг каждый 21 день, ленватиниб 18 мг/сут плюс эверолимус 5 мг 2 раза в сутки или в группу монотерапии сунитинибом в режиме дозирования «4/2». Основным оцениваемым показателем исследования была ВБП, ОБ была ключевой вторичной конечной точкой [11].

Всего в исследование CLEAR было включено 1 069 пациентов, у 32,5% из которых был благоприятный прогноз по классификации IMDC. Медиана наблюдения составила 26,6 мес. По результатам исследования при проведении первоначального анализа данных было отмечено достоверное увеличение беспрогрессивной выживаемости на фоне применения иммуноонкологической комбинации. Медиана ВБП в группе пембролизумаба/ленватиниба и сунитиниба составила 23,9 и 9,2 мес. соответственно (ОР 0,39; 95% ДИ 0,32–0,49; $p < 0,001$). Комбинация ленватиниба/эверолимуса также продемонстрировала достоверное увеличение ВБП по сравнению

с монотерапией сунитинибом, однако выраженность различий была меньше (ОР 0,65; 95% ДИ 0,53–0,80; $p < 0,001$). Ожидаемо наибольшее преимущество с точки зрения ВБП от применения комбинации пембролизумаба/ленватиниба получали пациентки с неблагоприятным (ОР 0,28; 95% ДИ 0,26–0,74) и промежуточным (ОР 0,39; 95% ДИ 0,29–0,52) прогнозом, однако в группе благоприятного прогноза комбинация пембролизумаба/ленватиниба также продемонстрировала достоверное увеличение ВБП пациентов (ОР 0,41; 95% ДИ 0,28–0,62).

При анализе данных по общей выживаемости было отмечено, что медиана ОБ не была достигнута ни в одной из групп исследования, при этом комбинация пембролизумаба/ленватиниба демонстрировала достоверное преимущество перед монотерапией сунитинибом (ОР 0,66; 95% ДИ 0,49–0,88; $p = 0,005$), в то же время преимуществ ленватиниба/эверолимуса отмечено не было (ОР 1,15; 95% ДИ 0,88–1,50; $p = 0,30$). В группе благоприятного прогноза применение комбинации пембролизумаба/ленватиниба не обеспечивало достоверного преимущества перед монотерапией сунитинибом (ОР 1,15; 95% ДИ 0,55–2,40), преимущество в основном было обеспечено группами неблагоприятного (ОР 0,30; 95% ДИ 0,14–0,64) и промежуточного (ОР 0,72; 0,50–1,05) прогноза. В последующих обновлениях при большей длительности наблюдения ситуация существенно не изменилась (табл. 3).

В то же время комбинация ленватиниба и пембролизумаба продемонстрировала наиболее высокие показатели непосредственной эффективности терапии – объективный ответ на проводимое лечение был отмечен у 71,3% пациентов в группе данной комбинации по сравнению с 36,7% в группе монотерапии сунитинибом (относительный риск 1,94; 95% ДИ 1,67–2,26), в т.ч. у 18,3% пациентов был зарегистрирован полный ответ на лечение. У пациентов с частичной регрессией опухолевого процесса выраженность достигнутого ответа коррелировала с отдаленными результатами лечения [14]. Опять же, наиболее выраженные различия по этому показателю регистрировались в группе неблагоприятного (69,7% vs 13,5%; отношение шансов 11,2) и промежуточного (72,9% vs 31,8%; отношение шансов 6,01) прогноза, различия в группе благоприятного прогноза были менее выражены (68,2% vs 50,8%; отношение шансов 2,0) [15].

● **Таблица 2.** Основные результаты применения комбинации пембролизумаба/акситиниба в группе пациентов с благоприятным прогнозом в различные срезы данных

● **Table 2.** Main outcomes with pembrolizumab/axitinib combination in a group of patients with a favourable prognosis according to different database snapshots

Автор, год	Медиана наблюдения	ВБП	ОБ	ЧОО, %
B. Rini et al., 2019 [6]	12,8 мес.	Медиана: 17,7 мес. vs 12,7 мес. (ОР 0,81; 95% ДИ 0,53–1,24)	1-летняя: 95,2% vs 93,8% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,24–1,68)	Н/д
T. Powles, 2020 [8]	30,6 мес.	2-летняя: 44,6% vs 35,3% (ОР 0,79; $p = 0,078$)	2-летняя: 85,3% vs 87,7% (ОР 1,06; $p = 0,580$)	70% vs 50%
B. Rini, 2023 [7]	67,2 мес.	Медиана: 20,7 мес. vs 17,9 мес. (ОР 0,76; 95% ДИ 0,57–1,02)	Медиана: 60,3 мес. vs 62,4 мес. (HR 1,10; 95% ДИ 0,79–1,54)	68,7% vs 50,4%

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОБ – общая выживаемость, ЧОО – частота объективного ответа.

● **Таблица 3.** Основные результаты применения комбинации пембролизумаба/ленватиниба в группе пациентов с благоприятным прогнозом в различные срезы данных

● **Table 3.** Main outcomes with pembrolizumab/lenvatinib combination in a group of patients with a favourable prognosis according to different database snapshots

Автор, год	Медиана наблюдения	ВБП	ОВ
R. Motzer, 2021 [11]	26,6 мес.	ОР 0,41; 95% ДИ 0,28–0,62	ОР 1,15; 95% ДИ 0,55–2,40
T. Choueiri et al., 2023 [12]	33,7 мес.	Медиана: 28,6 vs 12,9 мес. (ОР 0,47; 95% ДИ 0,32–0,69)	Медиана: не достигнута (ОР 1,22; 95% ДИ 0,66–2,26)
R. Motzer, 2023 [13]	48 мес.	Медиана: 28,6 vs 12,9 мес. (ОР 0,50; 95% ДИ 0,35–0,71)	Медиана: не достигнута vs 59,0 мес. (ОР 0,94; 95% ДИ 0,58–1,52)

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость.

АВЕЛУМАБ/АКСИТИНИБ

Комбинация – результат попытки использовать сочетание менее токсичного, как предполагалось, антагониста PD-L1 авелумаба и тирозинкиназного ингибитора. Исследованию эффективности этой комбинации было посвящено рандомизированное исследование III фазы JAVELIN Renal 101, в которое включались пациенты с метастатическим светлоклеточным раком почки, ранее не получавшие специфического лечения. Рандомизация – в соотношении 1:1 в группу авелумаба 10 мг/кг каждые 2 нед. в сочетании с акситинибом 5 мг 2 раза в сутки или в группу сунитиниба в стандартном режиме дозирования «4/2». Перед введением авелумаба проводилась премедикация с использованием антигистаминных препаратов и парацетамола. В отличие от других исследований, обсуждаемых в данной статье, дизайн JAVELIN Renal 101 дополнительно был «обогащен» биомаркером – первичная конечная точка предполагала оценку ВБП и ОВ пациентов в PD-L1-позитивной популяции [16].

Всего в исследование было включено 886 пациентов, благоприятный прогноз был у 20% пациентов. По результатам – при медиане наблюдения 9,9 мес. в PD-L1+-популяции исследования ВБП составила 13,8 мес. в группе авелумаба/акситиниба по сравнению с 7,2 мес. в группе сунитиниба (ОР 0,61; 95% ДИ 0,47–0,79; $p < 0,001$), в общей

популяции исследования – 13,8 и 8,4 мес. соответственно (ОР 0,69; 95% ДИ 0,56–0,84; $p < 0,001$). Медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп пациентов и достоверно не различалась в PD-L1+-подгруппе (ОР 0,82; 95% ДИ 0,53–1,28; $p = 0,38$) или в общей популяции исследования (ОР 0,78; 95% ДИ 0,55–1,08; $p = 0,14$). Объективный ответ на терапию был зарегистрирован у 55,2% пациентов в группе авелумаба/акситиниба и 25,5% в группе сунитиниба – в PD-L1+-популяции, 51,4 и 25,7% – в общей популяции исследования. Для обеспечения сопоставимости результатов с другими исследованиями далее будут учитываться результаты, полученные в общей популяции исследования, т.к. данные исследования не позволяют предположить какой-либо ассоциации статуса экспрессии PD-L1 и результатов лечения. В группе благоприятного прогноза отмечено снижение риска прогрессирования/смерти у пациентов, получавших авелумаб/акситиниб, – медиана ВБП составила 12,5 мес. по сравнению с 8,4 мес. в группе сунитиниба (ОР 0,54; 95% ДИ 0,32–0,91). При последующем увеличении медианы наблюдения картина существенным образом не изменилась (табл. 4).

КАБОЗАНТИНИБ/НИВОЛУМАБ

Данная комбинация препаратов стала последней из «победивших» сунитиниб в первой линии терапии рака почки и одобренной для применения в данном контексте. Оценке ее эффективности было посвящено рандомизированное исследование III фазы CheckMate 9ER, включавшее пациентов с метастатическим светлоклеточным раком почки, ранее не получавших специфической противоопухолевой терапии. Рандомизация осуществлялась в соотношении 1:1 в группу терапии кабозантинибом 40 мг 1 раз в сутки в сочетании с ниволумабом 240 мг каждые 2 нед. или в группу монотерапии сунитинибом в стандартном режиме дозирования «4/2». Отметим, что в составе данной комбинации использована редуцированная по сравнению с одобренной для монотерапии дозировка кабозантиниба. В обеих группах исследования терапия проводилась до прогрессирования или непереносимой токсичности. В качестве основного оцениваемого показателя исследования была выбрана ВБП пациентов. Всего в исследование был

● **Таблица 4.** Результаты применения комбинации авелумаба/акситиниба в группе пациентов с благоприятным прогнозом в различные срезы данных

● **Table 4.** Main outcomes with avelumab/axitinib combination in a group of patients with a favourable prognosis according to different database snapshots

Автор, год	Медиана наблюдения	ВБП	ОВ	ЧОО, %
R. Motzer et al., 2019 [16]	10,8 мес.	ОР 0,54; 95% ДИ 0,321–0,907	н/д	68,1% vs 37,5%
T. Choueiri et al., 2020 [17]	н/д	ОР 0,63; 95% ДИ 0,397–0,986	ОР 0,81; 95% ДИ 0,336–1,960	67,0% vs 39,6%
J. Haanen et al., 2023 [18]	34 мес.	Медиана 20,7 мес. vs 13,8 мес. (ОР 0,71; 95% ДИ 0,490–1,016; $p = 0,06$)*	Медиана не достигнута (ОР 0,66; 95% ДИ 0,356–1,223; $p = 0,09$)	75,5% vs 45,8%

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость. * Двустороннее значение p .

включен 651 пациент, к благоприятной прогностической группе относилось 22,4% пациентов.

Первые данные по анализу эффективности из исследования CheckMate 9ER были опубликованы в 2021 г. При медиане наблюдения 18,1 мес. медиана ВБП составила 16,6 мес. в группе ниволумаба/кабозантиниб и 8,3 мес. в группе сунитиниб (ОР 0,51; 95% ДИ 0,41–0,64; $p < 0,001$), что соответствует снижению относительного риска прогрессирования или смерти на 49%. Медиана ОВ также была достоверно больше в группе исследуемой комбинации препаратов – медиана не была достигнута ни в одной из групп исследования, однолетняя ОВ составила 85,7 и 75,6% соответственно (ОР 0,60; 95% ДИ 0,40–0,89; $p = 0,001$). Объективный ответ на проводимую терапию был зарегистрирован у 55,7% пациентов в группе кабозантиниб/ниволумаба и 27,1% в группе сунитиниб ($p < 0,001$), в т. ч. полный ответ у 8,0 и 4,6% соответственно.

Опять же, если анализировать группу только благоприятного прогноза, что и является нашей целью в рамках данной статьи, преимущества применения комбинации представляются неочевидными. Зарегистрирована некоторая тенденция к увеличению ВБП пациентов (ОР 0,62; 95% ДИ 0,38–1,01), однако каких-либо достоверных различий в ОВ отмечено не было (ОР 0,84; 95% ДИ 0,35–1,97). При последующих срезах данных ситуация кардинально не поменялась (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов, полученных при изучении различных иммуноонкологических комбинаций в первой линии терапии метастатического светлоклеточного рака почки в благоприятной прогностической группе, представляется целесообразным составить сводную таблицу, чтобы оценить сильные и слабые стороны такого подхода. Результаты приведены в табл. 6.

Исходя из данных, представленных в табл. 6, можно сделать следующие основные выводы по применению комбинированных схем противоопухолевой терапии в благоприятной прогностической подгруппе пациентов:

- Использование иммуноонкологических комбинаций позволяет значимо повысить частоту объективного ответа на терапию по сравнению с монотерапией сунитинибом.
- Комбинация леватиниб и пембролизумаба достоверно улучшает ВБП пациентов благоприятной прогностической группы, тогда как для остальных комбинаций можно говорить только о позитивной тенденции к улучшению ВБП.
- Ни одна комбинация не смогла достоверно увеличить ОВ пациентов в благоприятной прогностической группе.

Эти данные необходимо учитывать при выборе терапии в данной категории пациентов: естественный вопрос – для чего назначать более сложный в реализации, значимо более дорогостоящий и потенциально более токсичный

● **Таблица 5.** Основные результаты применения комбинации ниволумаба/кабозантиниб в группе пациентов с благоприятным прогнозом в различные срезы данных

● **Table 5.** Main outcomes with nivolumab/cabozantinib combination in a group of patients with a favourable prognosis according to different database snapshots

Автор, год	Медиана наблюдения	ВБП	ОВ	ЧОО, %
T. Choueiri, 2021 [19]	18,1 мес.	ОР 0,62; 95% ДИ 0,38–1,01	ОР 0,84; 95% ДИ 0,35–1,97	55,7% vs 27,1%
R. Motzer et al., 2022 [20]	32,9 мес.	Медиана: 21,4 vs 13,9 мес. (ОР 0,73; 95% ДИ 0,48–1,11)	Медиана: не достигнута (ОР 1,03; 95% ДИ 0,55–1,92)	66% vs 44%
M. Burotto, 2023 [21]	44 мес.	Медиана: 21,4 vs 13,9 мес. (ОР 0,72; 95% ДИ 0,49–1,05)	Медиана: не достигнута vs 47,6 мес. (ОР 1,07; 95% ДИ 0,63–1,79)	68% vs 46%

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость.

● **Таблица 6.** Основные результаты применения комбинации ниволумаба/кабозантиниб в группе пациентов с благоприятным прогнозом в различные срезы данных

● **Table 6.** Main outcomes with nivolumab/cabozantinib combination in a group of patients with a favourable prognosis according to different database snapshots

Автор, год	Комбинация	Медиана наблюдения	ВБП	ОВ	ЧОО, %
B. Rini, 2023 [7]	Пембролизумаб + акситиниб	67,2 мес.	Медиана: 20,7 мес. vs 17,9 мес. (ОР 0,76; 95% ДИ 0,57–1,02)	Медиана: 60,3 мес. vs 62,4 мес. (HR 1,10; 95% ДИ 0,79–1,54)	68,7% vs 50,4%
R. Motzer, 2023 [13]	Леватиниб + пембролизумаб	48 мес.	Медиана: 28,6 vs 12,9 мес. (ОР 0,50; 95% ДИ 0,35–0,71)	Медиана: не достигнута vs 59,0 мес. (ОР 0,94; 95% ДИ 0,58–1,52)	68,2% vs 50,8%
J. Haanen et al., 2023 [18]	Авелумаб + акситиниб	34 мес.	Медиана 20,7 мес. vs 13,8 мес. (ОР 0,71; 95% ДИ 0,490–1,016; $p = 0,06$)	Медиана не достигнута (ОР 0,66; 95% ДИ 0,356–1,223; $p = 0,09$)	75,5% vs 45,8%
M. Burotto, 2023 [21]	Ниволумаб + кабозантиниб	44 мес.	Медиана: 21,4 vs 13,9 мес. (ОР 0,72; 95% ДИ 0,49–1,05)	Медиана: не достигнута vs 47,6 мес. (ОР 1,07; 95% ДИ 0,63–1,79)	68% vs 46%

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость, ЧОО – частота объективного ответа. * Двустороннее значение p .

вариант лечения, если в итоге это не транслируется в отдельные результаты лечения? Увеличение частоты объективного ответа может быть крайне важным при лечении пациентов, но только в тех ситуациях, когда опухолевый процесс является симптомным или у пациента имеется метастатическое поражение т. н. функционально значимых зон, в которых принципиально важно в наиболее короткие сроки достичь контроля опухолевого роста. Пациенты с саркоматоидным подтипом рака почки также потенциально могут выигрывать от комбинированной лекарственной терапии [22, 23]. В остальных случаях монотерапия тирозинкиназами ингибиторами представляется достаточной и оптимальной с клинической и экономической точек зрения. Недавние метаанализы рандомизированных исследований также не смогли подтвердить преимуществ применения иммуноонкологических комбинаций в первой линии терапии рака почки у пациентов благоприятной прогностической группы [24, 25].

Необходимо учитывать еще одно неочевидное преимущество применения монотерапии тирозинкиназами ингибиторами – возможность предоставления пациентам «терапевтических каникул». Это следует из результатов рандомизированного исследования III фазы STAR, в которое было включено 920 пациентов [26]. Всем включенным пациентам проводилась терапия пазопанибом или сунитинибом в стандартных терапевтических дозах

в течение 6 мес. Далее в зависимости от группы рандомизации терапия продолжалась до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности, в экспериментальной группе лечение прерывалось и далее до прогрессирования заболевания проводилось динамическое наблюдение – при прогрессировании терапия возобновлялась. Медиана наблюдения составила 58 мес. По результатам исследования, спланированного в соответствии с принципами дизайна для non-inferiority-исследования, было констатируемо отсутствие достоверных различий в ОВ между группами исследования (ОР 0,97; 95% ДИ 0,83–1,12) [27–29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные иммуноонкологические комбинации демонстрируют высокую эффективность в лечении метастатического светлоклеточного рака почки, однако преимущества такой терапии в благоприятной прогностической группе представляются минимальными. Монотерапия тирозинкиназами ингибиторами, сунитинибом или пазопанибом – адекватная терапевтическая опция для большинства пациентов этой прогностической группы.

Поступила / Received 03.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2023
Принята в печать / Accepted 27.10.2023

Список литературы / References

- Piao X-M, Byun YJ, Zheng C-M, Song SJ, Kang HW, Kim WT et al. A New Treatment Landscape for RCC: Association of the Human Microbiome with Improved Outcomes in RCC. *Cancers*. 2023;15(3):935. <https://doi.org/10.3390/cancers15030935>.
- Волкова МИ, Алексеев БЯ, Гладков ОА, Матвеев ВБ, Носов ДА. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-1):579–588. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-579-588>.
- Volkova MI, Alekseev BY, Gladkov OA, Matveev VB, Nosov DA. Practice guidelines for drug therapy of renal cell carcinoma. *Malignant Tumours*. 2022;12(3s2-1):579–588. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-579-588>.
- Rathmell WK, Rumble RB, Van Veldhuizen PJ, Al-Ahmadie H, Enamekhoo H, Hauke RJ et al. Management of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2022;40(25):2957–2995. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00868>.
- Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bedke J, Capitanio U, Dabestani S et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol*. 2022;82(4):399–410. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.03.006>.
- Atkins MB, Plimack ER, Puzanov I, Fishman MN, McDermott DF, Cho DC et al. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):405–415. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30081-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30081-0).
- Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1116–1127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816714>.
- Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Waddell T, Nosov D et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma: 5-year analysis of KEYNOTE-426. *J Clin Oncol*. 2023;41(17 Suppl.):LBA4501. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA4501.
- Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(12):1563–1573. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30436-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30436-8).
- Plimack ER, Powles T, Stus V, Gafanov R, Nosov D, Waddell T et al. Pembrolizumab Plus Axitinib Versus Sunitinib as First-line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: 43-month Follow-up of the Phase 3 KEYNOTE-426 Study. *Eur Urol*. 2023;84(5):449–454. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.06.006>.
- Grünwald V, Powles T, Choueiri TK, Hutson TE, Porta C, Eto M et al. Lenvatinib plus everolimus or pembrolizumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: study design and rationale. *Future Oncol*. 2019;15(9):929–941. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0745>.
- Motzer R, Alekseev B, Rha S-Y, Porta C, Eto M, Powles T et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(14):1289–1300. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035716>.
- Choueiri TK, Eto M, Motzer R, De Giorgi U, Buchler T, Basappa NS et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): extended follow-up from the phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2023;24(3):228–238. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00049-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00049-9).
- Motzer RJ, Porta C, Eto M, Powles T, Grünwald V, Hutson TE et al. Final prespecified overall survival (OS) analysis of CLEAR: 4-year follow-up of lenvatinib plus pembrolizumab (L+P) vs sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol*. 2023;41(16 Suppl.):4502. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4502.
- Grünwald V, Powles T, Kopytsov E, Kozlov V, Alonso-Gordoa T, Eto M et al. Survival by Depth of Response and Efficacy by International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Subgroup with Lenvatinib Plus Pembrolizumab Versus Sunitinib in Advanced Renal Cell Carcinoma: Analysis of the Phase 3 Randomized CLEAR Study. *Eur Urol Oncol*. 2023;6(4):437–446. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.01.010>.
- Grünwald V, Powles T, Eto M, Kopytsov E, Rha SY, Porta C et al. Phase 3 CLEAR study in patients with advanced renal cell carcinoma: outcomes in subgroups for the lenvatinib-plus-pembrolizumab and sunitinib arms. *Front Oncol*. 2023;13:1223282. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1223282>.
- Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini BI, Albiges L, Campbell MT et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1103–1115. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816047>.
- Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, Haanen J, Campbell MT, Venugopal B et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1030–1039. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.010>.
- Haanen JBAG, Larkin J, Choueiri TK, Albiges L, Rini BI, Atkins MB et al. Extended follow-up from JAVELIN Renal 101: subgroup analysis of avelumab

- plus axitinib versus sunitinib by the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium risk group in patients with advanced renal cell carcinoma. *ESMO Open*. 2023;8(3):101210. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101210>.
19. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Boursion MT, Zurawski B et al. Nivolumab plus cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):829–841. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026982>.
 20. Motzer RJ, Powles T, Burotto M, Escudier B, Boursion MT, Shah AY et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(7):888–898. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00290-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00290-X).
 21. Burotto M, Powles T, Escudier B, Apolo AB, Boursion MT, Shah AY et al. Nivolumab plus cabozantinib vs sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC): 3-year follow-up from the phase 3 CheckMate 9ER trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(6 Suppl.):603. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.603.
 22. Quhal F, Mori K, Fajkovic H, Remzi M, Shariat SF, Schmidinger M. Immunotherapy-based combinations in the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma with sarcomatoid features: a systematic review and network meta-analysis. *Curr Opin Urol*. 2022;32(1):61–68. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000940>.
 23. Buti S, Bersanelli M, Mazzaschi G, Cattrini C, Brunelli M, Maio MD. Can we identify a preferred first-line strategy for sarcomatoid renal cell carcinoma? A network meta-analysis. *Immunotherapy*. 2022;14(2):145–153. <https://doi.org/10.2217/imt-2021-0157>.
 24. Hou M, Xing H, He S, Yang X, Peng D, Li Y et al. The Predictive Value of Three Variables in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Immune-Based Combination Therapies in Randomized Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oncol*. 2022;2022:7733251. <https://doi.org/10.1155/2022/7733251>.
 25. Aldin A, Besiroglu B, Adams A, Monsef I, Piechotta V, Tomlinson E et al. First-line therapy for adults with advanced renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;5(5):CD013798. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013798.pub2>.
 26. Collinson FJ, Gregory WM, McCabe C, Howard H, Lowe C, Potrata D et al. The STAR trial protocol: a randomised multi-stage phase II/III study of Sunitinib comparing temporary cessation with allowing continuation, at the time of maximal radiological response, in the first-line treatment of locally advanced/metastatic Renal Cancer. *BMC Cancer*. 2012;12(1):598. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-598>.
 27. Brown JE, Royle K-L, Gregory W, Ralph C, Maraveyas A, Din O et al. Temporary treatment cessation versus continuation of first-line tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma (STAR): an open-label, non-inferiority, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(3):213–227. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00793-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00793-8).
 28. Parikh M, Lara PN. Evaluating the Optimal Duration of Immunotherapy in Kidney Cancer. *Kidney Cancer*. 2022;6(2):105–107. <https://doi.org/10.3233/KCA-229003>.
 29. Tzeng A, Tzeng TH, Ornstein MC. Treatment-free survival after discontinuation of immune checkpoint inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Immunother Cancer*. 2021;9(10):e003473. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003473>.

Информация об авторе:

Румянцев Алексей Александрович, к.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №4 отдела лекарственного лечения Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; alexeymma@gmail.com

Information about the author:

Alexey A. Rumyantsev, Cand. Sci. (Med.), Head of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 4, Medication-Based Treatment Unit, Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; alexeymma@gmail.com