

# Собственный опыт применения комбинированной терапии в первой линии лечения метастатического светлоклеточного почечноклеточного рака

Т.В. Устинова<sup>✉</sup>, t.v.rafeyenko@gmail.com, А.Ю. Чанаева, А.А. Пайчадзе, А.В. Левшакова, Л.В. Болотина, В.М. Иваныкина, А.А. Феденко

Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

## Резюме

Почечноклеточный рак является одним из наиболее распространенных заболеваний в онкоурологии. Ведущим морфологическим вариантом почечноклеточного рака на сегодняшний день является светлоклеточный подтип, определяемый в 80% случаев. Несмотря на интенсивность методов диагностики, практически у 1/3 больных раком почки при первичном обследовании выявляют отдаленные метастазы, что обуславливает крайне высокие показатели смертности от данной нозологии. Стандартные режимы химиотерапии с включением фторпиримидинов и противоопухолевых антибиотиков, цитокиновая терапия с применением интерлейкина-2 и интерферона- $\alpha$  лишь незначительно продлевали жизнь пациентам, вызывая при этом выраженные нежелательные явления. Появление ингибиторов тирозинкиназы позволило получить действительно значимые результаты в лечении метастатического почечноклеточного рака. Следующей ступенью стала регистрация FDA в апреле 2018 г. комбинации иммуноонкологических препаратов ипилимумаба и ниволумаба для лечения метастатического почечноклеточного рака. В последующем были зарегистрированы комбинации ингибиторов иммунных контрольных точек с таргетными препаратами, что не только позволило значительно увеличить продолжительность жизни пациентов, но и снизило частоту встречаемости нежелательных явлений противоопухолевой терапии. В статье приведены клинические примеры, демонстрирующие эффективность комбинации пембролизумаба и акситиниба при лечении больных метастатическим почечноклеточным раком.

**Ключевые слова:** почечноклеточный рак, акситиниб, пембролизумаб, иммунотаргетная терапия, светлоклеточный рак, иммунотерапия

**Для цитирования:** Устинова ТВ, Чанаева АЮ, Пайчадзе АА, Левшакова АВ, Болотина ЛВ, Иваныкина ВМ, Феденко АА. Собственный опыт применения комбинированной терапии в первой линии лечения метастатического светлоклеточного почечноклеточного рака. *Медицинский совет*. 2024;18(10):90–96. <https://doi.org/10.21518/ms2024-233>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Own experience of using combination therapy in the first line of treatment of metastatic renal cell carcinoma

Tatyana V. Ustinova<sup>✉</sup>, t.v.rafeyenko@gmail.com, Aminat Yu. Chanaeva, Anna A. Paichadze, Antonina V. Levshakova, Larisa V. Bolotina, Valentina M. Ivanykina, Alexander A. Fedenko

Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

## Abstract

Renal cell carcinoma is one of the most common diseases in oncology. The leading morphological variation of renal cell carcinoma today is the light-cell subtype, which is determined in 80% of cases. Despite the intensity of diagnostic methods, almost 1/3 of patients with kidney cancer have distant metastases during initial examination, which causes extremely high mortality rates from this oncopathology. Standard chemotherapy schemes with the inclusion of fluoropyrimidines and anti-tumor antibiotics, cytokine therapy using interleukin-2 and interferon  $\alpha$  only slightly prolonged the life of patients, while causing pronounced toxic-anemic adverse events. The appearance of tyrosine kinase inhibitors has allowed us to obtain really significant results in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. The next step in the treatment of renal cell carcinoma was the registration by the US FDA in April 2018 of a combination of immuno-oncological drugs ipilimumab and nivolumab for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Afterwards, combinations of immune checkpoint inhibitors with targeted drugs were registered, which not only significantly increased the life expectancy of patients, but also reduced the incidence of adverse events of antitumor therapy. This article provides clinical examples demonstrating the effectiveness of the combination of pembrolizumab and axitinib in the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma.

**Keywords:** renal cell carcinoma, axitinib, pembrolizumab, immunotargeting therapy, clear cell renal cell carcinoma, immunotherapy

**For citation:** Ustinova TV, Chanaeva AY, Paichadze AA, Levshakova AV, Bolotina LV, Ivanykina VM, Fedenko AA. Own experience of using combination therapy in the first line of treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):90–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-233>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Почечноклеточный рак (ПКР) является одним из наиболее распространенных заболеваний в онкоурологии. Ежегодно во всем мире диагностируют около 400 тыс. случаев ПКР, причем почти у 1/3 пациентов на момент установления диагноза выявляется местно-распространенный или метастатический процесс [1, 2]. В структуре онкологической заболеваемости в России рак почки входит в десятку наиболее часто встречающихся локализаций, а также, согласно данным о заболеваемости раком почки в России, наблюдается тенденция к увеличению частоты встречаемости данной нозологической формы. Так, по состоянию на 2022 г. этот показатель составил 136,3 на 100 тыс. населения, а в 2021 г. был равен 133,3 на 100 тыс. населения. В России за последние 10 лет удельный вес морфологически верифицированного рака почки от числа пациентов с установленным впервые в жизни диагнозом злокачественного новообразования почки увеличился с 75,5% в 2011 г. до 91,2% в 2022 г. [3, с. 18–22]. Ведущим гистологическим вариантом ПКР на сегодняшний день является светлоклеточный подтип, определяемый в 80% случаев. Несмотря на интенсивность методов диагностики, практически у 1/3 больных раком почки при начальном обследовании выявляют отдаленные метастазы, что обуславливает крайне высокие показатели смертности от данной патологии [4, 5].

Долгие годы лечение запущенных форм ПКР являлось малоэффективным. Стандартные режимы химиотерапии с включением фторпиримидинов и противоопухолевых антибиотиков, цитокиновая терапия с применением интерлейкина-2 и интерферона- $\alpha$  лишь незначительно продлевали жизнь пациентам, вызывая при этом выраженные нежелательные явления (НЯ) [6–9]. Попытки лечения опухоли с помощью лучевой терапии также потерпели неудачу и нашли свое применение только в симптоматической терапии отдаленных метастазов. Результаты применения неспецифической иммунотерапии при лечении метастатического рака почки были также неудовлетворительными. Прогресс в изучении молекулярной биологии привел к открытию новой группы противоопухолевых препаратов, относящихся к ингибиторам ангиогенеза. Появление ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) позволило получить действительно значимые результаты в лечении метастатического ПКР (мПКР) [10–14]. Так, значимым событием стала регистрация мультикиназного ИТК сунитиниба, который, наряду с новыми режимами лекарственного лечения, остается альтернативной и возможной опцией в качестве первой линии терапии неоперабельного местно-распространенного и диссеминированного светлоклеточного ПКР у пациентов группы благоприятного прогноза [15].

С целью обеспечения высокой частоты контроля над заболеванием и приемлемого профиля токсичности проводились дальнейшие разработки с регистрацией новых ИТК – сорафениба, пазопаниба, акситиниба, ленватиниба, кабозантиниба и ингибиторов мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR) эверолимуса

и темсиролимуса [16]. В мультицентровых рандомизированных исследованиях по изучению эффективности пазопаниба в качестве препарата первой линии у больных мПКР препарат продемонстрировал значительно лучшую безрецидивную выживаемость по сравнению с цитокиновой терапией и одинаковое время до прогрессирования в случае применения сунитиниба при схожем профиле токсичности [17]. Тем не менее у большинства пациентов в конечном счете развивалась лекарственная устойчивость и прогрессирование заболевания во время проведения данной терапии [18, 19]. Последующее применение комбинаций бевацизумаба с низкими дозами интерферона- $\alpha$  и ленватиниба с эверолимусом позволило улучшить показатели безрецидивной выживаемости и частоты объективных ответов (ЧОО), однако способствовало развитию выраженных НЯ на фоне терапии [20].

Знание роли иммунной системы в канцерогенезе привело к смене парадигмы в подходе к лечению мПКР, и следующей ступенью в терапии ПКР стала регистрация Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) в апреле 2018 г. комбинации иммуноонкологических препаратов ипилимумаба и ниволюмаба для лечения данной группы пациентов [21–25]. В последующем были зарегистрированы комбинации ингибиторов иммунных контрольных точек с таргетными препаратами, что не только позволило увеличить продолжительность жизни пациентов, но и снизило развитие НЯ противоопухолевой терапии, позволяющей сохранить хорошее качество жизни.

В исследовании KEYNOTE-427 оценивали пембролизумаб в первой линии терапии мПКР. Это нерандомизированное исследование II фазы, которое включало две когорты (светлоклеточный и несветлоклеточный варианты мПКР). В когорту А были включены 110 больных мПКР со светлоклеточным подтипом: с благоприятным (37,3%), промежуточным (47,3%) и неблагоприятным (15,5%) прогнозом в соответствии с прогностической классификацией Международного консорциума базы данных мПКР (IMDC). При медиане наблюдения 22,6 мес. применение пембролизумаба продемонстрировало ЧОО 36,4%, при этом у пациентов с промежуточным/неблагоприятным прогнозом была достигнута более высокая ЧОО по сравнению с пациентами с благоприятным прогнозом (39,7% против 31,0%). Результаты исследования продемонстрировали, что медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 7,1 мес., 12-месячная общая выживаемость (ОВ) – 88,2%, а медиана ОВ не была достигнута. НЯ, связанные с лечением, имели место у 81,8% пациентов и чаще всего включали усталость (29,1%) и зуд (28,2%) [26, 27].

Акситиниб представляет собой пероральный низкомолекулярный ИТК, селективный в отношении рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) 1, 2 и 3-го типа. В исследовании III фазы сравнивалась терапия акситинибом и сорафенибом в лечении мПКР со светлоклеточным подтипом у пациентов, которые ранее не получали какого-либо варианта лечения. В данном исследовании осуществлялась рандомизация в соотношении 2 : 1 (192 пациента в группе акситиниба и 96 – сорафениба). Медиана ВБП составила 10,1 и 6,5 мес. соответственно. ЧОО в группе

акситиниба составила 32%, в группе сорафениба – 15%, при этом отношение рисков составило 2,21 (95% доверительный интервал 1,31–3,75;  $p = 0,0006$ ). По результатам исследования была подтверждена клиническая эффективность акситиниба при лечении мПКР [27–30]. Результаты исследования KEYNOTE-426 III фазы продемонстрировали высокую эффективность комбинации пембролизумаба и акситиниба при лечении больных мПКР.

Далее приводим два клинических случая применения комбинации пембролизумаба и акситиниба у пациентов с мПКР и неблагоприятными факторами прогноза.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациент А., 70 лет, на момент осмотра жалоб не предъявлял. Из анамнеза известно, что в феврале 2018 г. при диспансерном наблюдении в поликлинике по месту жительства по данным ультразвукового исследования заподозрено билатеральное поражение почек. Пациент самостоятельно обратился в Московский научно-исследовательский онкологический институт (МНИОИ) им. П.А. Герцена для дообследования и выработки дальнейшей тактики лечения.

В институте проведено комплексное обследование, направленное на стадирование опухолевого процесса, включающее компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК), органов брюшной полости (ОБП) и забрюшинного пространства, магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза (ОМТ) и регионарных лимфатических узлов. По данным инструментальных методов обследования признаков генерализации опухолевого процесса не получено. В апреле 2018 г. пациенту было выполнено хирургическое вмешательство в объеме лапароскопической резекции правой почки и видеоассистированной резекции левой почки. Гистологическое исследование: слева – опухолевый узел, имеющий строение светлоклеточного ПКР, G3. Опухоль инфильтрирует капсулу почки без прилежащей жировой клетчатки и распространения на прилежащую стенку кисты. Края резекции без элементов опухолевого роста. Справа – опухолевый узел, имеющий строение светлоклеточного ПКР, G2, с формированием кистозных полостей, очагами некроза. Опухоль инфильтрирует капсулу почки без выхода в прилежащую жировую клетчатку. Края резекции без элементов опухолевого роста. В 15 исследованных лимфатических узлах метастазов рака нет.

В данной клинической ситуации в соответствии с рекомендациями пациент был оставлен под динамическим наблюдением. В мае 2021 г. по данным очередного контрольного обследования, включающего КТ ОГК, выявлено очаговое образование в S9 левого легкого до 9 мм. Пациент в ноябре 2021 г. повторно обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена, где была выполнена КТ ОГК, ОБП и ОМТ. По данным инструментальных методов обследования в нижнем полюсе левой почки определяется образование до 30 × 23 мм, не накапливающее контрастный препарат. В динамике при КТ ОГК и ОБП от ноября 2021 г. определяется очаг в S9 левого легкого размерами

10 × 7,5 мм (ранее – 8 × 7 мм) с неровными контурами. Визуализируется ранее не определяемый лимфатический узел в области деления левой легочной артерии размерами 24 × 12 мм, неоднородно активно накапливающий контрастный препарат. В S1/2 левого легкого периваскулярно сохраняется очаг 6 мм (без динамики). При КТ ОБП в сравнении с данными от мая 2021 г. визуализируется очаговое образование в сегменте SVI правой доли печени размером до 10 мм. Ведение пациента обсуждено на консилиуме, на первом этапе рекомендовано выполнение медиастиноскопии, биопсии лимфатического узла средостения с выработкой дальнейшей тактики лечения после получения результатов морфологического исследования.

В декабре 2021 г. пациенту выполнена медиастиноскопия, биопсия претрахеальных лимфатических узлов. По данным гистологического исследования от декабря 2021 г. морфологическая картина соответствует метастазам светлоклеточного ПКР в претрахеальные лимфатические узлы, G3. Принимая во внимание распространенность опухолевого процесса, гистологический тип строения опухоли, результаты контрольного обследования, а также промежуточную группу прогноза, пациенту рекомендовано проведение комбинированной терапии по схеме «пембролизумаб и акситиниб». С декабря 2021 г. по июль 2023 г. проведено 28 курсов лекарственного лечения по предложенной схеме. На фоне проведенной терапии у пациента отмечен частичный ответ по данным МРТ ОМТ и КТ ОГК, стабилизация процесса по данным КТ ОБП в соответствии с критериями RECIST. На фоне проводимого лечения отмечались явления артериальной гипертензии 2-й степени, гастроинтестинальной токсичности 2-й степени, которая выражалась в виде диареи и рвоты. Все НЯ купировались на фоне симптоматической терапии без редукции доз препаратов. По данным контрольного обследования от июля 2023 г. у пациента отмечена картина прогрессирования заболевания. По данным КТ ОБП от июля 2023 г. отмечено увеличение в размерах ранее визуализируемых очагов на 60%, появление нового очага в SVIII до 15 × 9 мм. Под нашим наблюдением без признаков прогрессирования заболевания пациент находился 19 мес.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из наиболее эффективных схем в лечении мПКР является комбинация ИТК акситиниба или ленватиниба с ингибитором PD-1 пембролизумабом. В настоящее время пембролизумаб в комбинации с акситинибом разрешен в качестве терапии первой линии у пациентов с распространенным ПКР у всех групп риска IMDC. Пембролизумаб и акситиниб – это первая доступная в России комбинация противоопухолевых препаратов, позволяющая значительно улучшить ОВ, ВБП и ЧОО по сравнению с сунитинибом для пациентов всех групп риска ПКР. Комбинированная терапия позволяет одновременно подавлять ангиогенез опухоли (эффект применения ИТК акситиниба) и предотвращать уклонение опухоли от иммунного контроля организма (использование ингибитора PD-1 пембролизумаба).

Основанием выбора терапевтического подхода в данном клиническом случае стали результаты исследования KEYNOTE-426 III фазы. В нем пембролизумаб в комбинации с акситинибом применялся у пациентов с мПКР в первой линии терапии. Комбинированный режим продемонстрировал снижение риска смерти на 47%, значительно улучшая ОВ по сравнению с сунитинибом, а также снижение риска прогрессирования заболевания на 31% по сравнению с сунитинибом. ЧОО в исследовании составляла 59,3% у пациентов, которые получали пембролизумаб в комбинации с акситинибом, по сравнению с 35,7% в группе сунитиниба, при этом полный ответ наблюдался у 5,8 и 1,9%, а частичный – у 53,5 и 33,8% пациентов соответственно. В группе комбинированной терапии медиана продолжительности ответа не была достигнута. Полученные различия были статистически значимыми во всех прогностических подгруппах, включая группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза, независимо от уровня экспрессии PD-L1. Наблюдаемый профиль НЯ оказался ожидаемым и соответствовал ранее наблюдаемому при применении комбинации пембролизумаба и акситиниба [31, 32].

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка Б., 67 лет, с жалобами на примесь крови в моче обратилась к урологу по месту жительства. При дообследовании по данным КТ ОМТ от марта 2022 г. выявлена опухоль левой почки. По данным КТ ОГК, ОБП патологических вторичных изменений не выявлено. Пациентке по месту жительства в апреле 2022 г. выполнено хирургическое вмешательство в объеме лапароскопической нефруретерэктомии слева, парааортальной лимфаденэктомии. Гистологическое исследование: опухолевый узел, имеющий строение светлоклеточного ПКР, G4, с саркоматоидными участками, массивным некрозом, врастанием в прелоханочную клетчатку и стенку чашечно-лоханочной системы с прорастанием последней в слизистую оболочку. Отмечается врастание опухоли в утолщенную за счет фиброза капсулу почки без достоверных признаков инвазии в прилежащую часть жировой клетчатки. В дальнейшем пациентка была оставлена под строгим динамическим наблюдением. В июле 2023 г. появились жалобы на частые головокружения, в связи с чем выполнена МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием. По данным исследования в правой лобной области визуализируется образование до 1,68 см с зоной отека до 5,9 см. Пациентка самостоятельно обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена для дообследования и выработки дальнейшей тактики лечения.

Пациентка консультирована нейрохирургом: нейрохирургическое вмешательство не показано. В институте в июле 2023 г. проведен курс радиохирургического лечения на аппарате «КиберНож» на метастазах правой лобной области. При дообследовании по данным КТ ОГК отмечается появление множественных метастазов в легких. В S3 слева появление трех солидных узлов размерами до 21 × 15 мм, один из них – с признаками инвазии медиастинальной клетчатки. Появление солидного узла

в языковых сегментах слева вдоль 4-го сегментарного бронха. По данным КТ ОБП и ОМТ в верхней трети левой почки определяется два кистозно-солидных округлых образования диаметром 12 и 17 мм, контрастирование солидного компонента гиперваскулярное, более 50% объема образований расположено эндофитно. В средней трети аналогичное кистозно-солидное образование диаметром 8 мм. В мышцах нижних отделов передней брюшной стенки слева кистозное образование неправильной формы с толстыми гиперваскулярными стенками размерами до 61 × 38 × 46 мм.

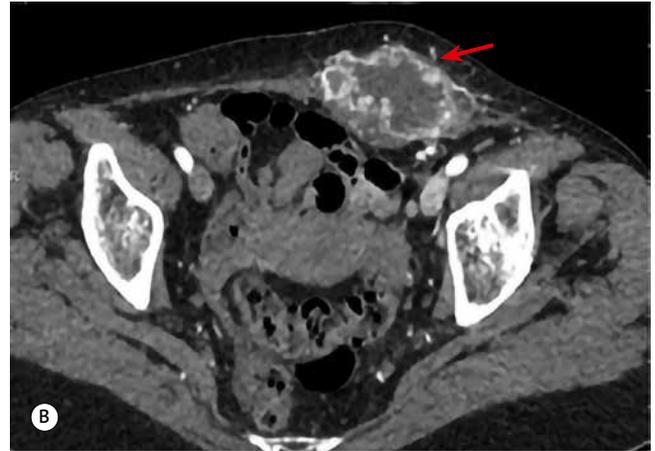
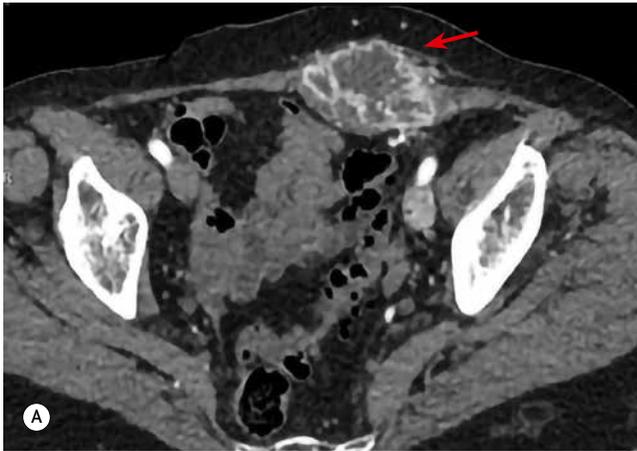
Учитывая распространенность опухолевого процесса, результаты гистологического исследования, пациентке в качестве одной из возможных опций лекарственного лечения рекомендовано проведение терапии по схеме «пембролизумаб и акситиниб». Начальная доза акситиниба – 5 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно. С июля 2023 г. начата комбинированная терапия, включающая пембролизумаб и акситиниб в указанном режиме дозирования. На фоне проводимого лечения отмечались явления артериальной гипертензии 2-й степени, купируемые на фоне симптоматической терапии с последующей эскалацией дозы акситиниба до 10 мг 2 раза в день. Через 3 мес. по данным контрольного обследования отмечена стабилизация процесса.

При последующем контрольном обследовании, выполненном через 3 мес., отмечена картина прогрессирования заболевания. При сравнении с данными КТ ОГК от июля 2023 г. отмечается разнонаправленная динамика в виде увеличения очагов в легких: наибольший – в S3 слева размером 26 × 40 мм (ранее – 16 × 22 мм), прорастающий в клетчатку средостения, интимно прилежит к восходящей аорте протяженностью до 23 мм, появление новых очагов в S3 слева, располагающихся парамедиастинально, уменьшение размера солидного узла в S4 слева 12 мм (ранее – до 28 мм), появление очага над диафрагмой в левом легком до 18 мм. По данным КТ ОБП, ОМТ отмечена стабилизация процесса в соответствии с критериями RECIST. Под нашим наблюдением без признаков прогрессирования заболевания пациентка находилась 6 мес. (рис. 1–3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

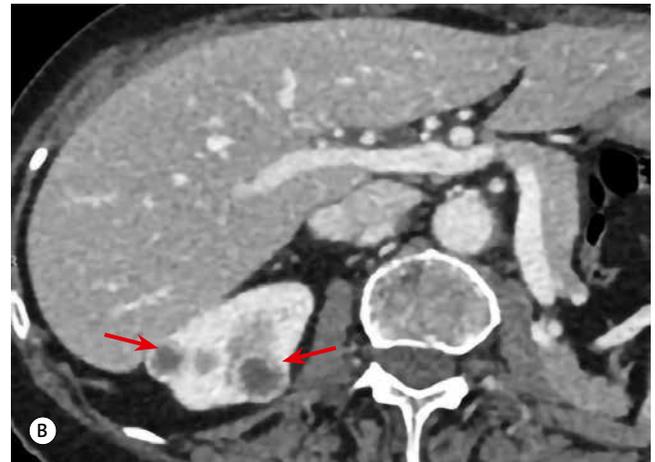
Саркоматоидный компонент встречается с частотой примерно 1% при всех гистологических типах ПКР [33]. В исследовании, проведенном B.Y. Zhang et al., были проанализированы две группы пациентов с 4-й стадией ПКР с саркоматоидным компонентом (n = 204) и его отсутствием (n = 207). Его результаты демонстрируют, что наличие такого компонента увеличивает риск летального исхода от ПКР до 58% (p < 0,001), для пациентов без отдаленного метастазирования – до 82% (p < 0,001). Степень ухудшения прогноза прямо пропорциональна объему саркоматоидного компонента. В случае если его доля составляет 30% и более, риск летального исхода от ПКР на 52% выше, чем при объеме менее 30% [34]. Показатели средней выживаемости при наличии в опухоли саркоматоидного компонента находятся в диапазоне 3–10 мес. [35, 36].

- **Рисунок 1.** Компьютерная томография малого таза, аксиальная проекция, артериальная фаза контрастирования, мягкотканное электронное окно (стрелками указано образование в мышцах нижних отделов передней брюшной стенки)
- **Figure 1.** Axial pelvic CT scan, arterial phase of enhancement, soft-tissue electronic window (arrows point to a mass in the muscles of the lower anterior abdominal wall)



A – до лечения, B – через 3 месяца терапии.

- **Рисунок 2.** Компьютерная томография брюшной полости и забрюшинного пространства, аксиальная проекция, венозная фаза контрастирования, мягкотканное электронное окно (стрелками указано образование в почке)
- **Figure 2.** Axial abdominal and retroperitoneum CT scan, venous phase of enhancement, soft-tissue electronic window (arrows point to a mass in the kidney)



A – до лечения, B – через 3 месяца терапии.

- **Рисунок 3.** Компьютерная томография малого таза, аксиальная проекция, венозная фаза контрастирования, мягкотканное электронное окно (стрелками указано образование в мышцах нижних отделов передней брюшной стенки)
- **Figure 3.** Axial pelvic CT scan, venous phase of enhancement, soft-tissue electronic window (arrows point to a mass in the muscles of the lower anterior abdominal wall)



A – до лечения, B – через 3 месяца терапии.

Наш клинический случай демонстрирует хороший ответ на проведенную комбинированную терапию по схеме «пембролизумаб и акситиниб» у пациентки с неблагоприятными факторами прогноза. Под нашим наблюдением на первой линии терапии без признаков прогрессирования заболевания пациентка находилась 6 мес. Хотелось бы отметить, что на фоне лечения достигнуто хорошее качество жизни, пациентка полностью трудоспособна.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи демонстрируют высокую эффективность комбинации пембролизумаба и акситиниба у пациентов с ПКР, включая группу пациентов с неблагоприятными факторами прогноза.



Поступила / Received 09.04.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 27.04.2024  
Принята в печать / Accepted 08.05.2024

## Список литературы / References

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Fisher R, Gore M, Larkin J. Current and future systemic treatments for renal cell carcinoma. *Semin Cancer Biol.* 2013;23(1):38–45. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2012.06.004>.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. 239 с. Режим доступа: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya\\_compressed.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf).
- Michaelson M. Renal Cell Carcinoma. In: Chabner BA, Longo DL (eds.). *Harrison's Manual of Oncology*. 2nd ed. McGraw-Hill Education; 2016. Available at: <https://hemcon.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1799&sectionid=124753109>.
- Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(4):354–366. <https://doi.org/10.1056/nejmra1601333>.
- Flanigan RC, Campbell SC, Clark JJ, Picken MM. Metastatic renal cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2003;4(5):385–390. <https://doi.org/10.1007/s11864-003-0039-2>.
- McDermott DF, Regan MM, Clark JJ, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(1):133–141. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.206>.
- Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369(8):722–731. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989>.
- Posadas EM, Limvorasak S, Figlin RA. Targeted therapies for renal cell carcinoma. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(8):496–511. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.82>.
- Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5794–5799. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4809>.
- Khan KA, Kerbel RS. Improving immunotherapy outcomes with anti-angiogenic treatments and vice versa. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(5):310–324. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.9>.
- Alfaro C, Suarez N, Gonzalez A, Solano S, Erro L, Dubrot J et al. Influence of bevacizumab, sunitinib and sorafenib as single agents or in combination on the inhibitory effects of VEGF on human dendritic cell differentiation from monocytes. *Br J Cancer.* 2009;100(7):1111–1119. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604965>.
- Gabrilovich DI, Chen HL, Girgis KR, Cunningham HT, Meny GM, Nadaf S et al. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nat Med.* 1996;2(10):1096–1103. <https://doi.org/10.1038/nm1096-1096>.
- Curiel TJ, Wei S, Dong H, Alvarez X, Cheng P, Mottram P et al. Blockade of B7-H1 improves myeloid dendritic cell-mediated antitumor immunity. *Nat Med.* 2003;9(5):562–567. <https://doi.org/10.1038/nm863>.
- Волкова МИ, Калинин СА. Осталось ли место сунитинибу в современных рекомендациях по системному лечению распространенного почечно-клеточного рака? *Медицинский совет.* 2021;(9):89–94. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-89-94>.
- Volkova MI, Kalinin SA. Does sunitinib still have a place in the current recommendations for the systemic treatment of advanced renal cell carcinoma? *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(9):89–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-89-94>.
- Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(4):354–366. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1601333>.
- Алексеев БЯ, Шевчук ИМ. Пазопаниб – препарат первой линии терапии у больных с метастатическим раком почки. *Медицинский совет.* 2018;(10):70–76. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-10-70-76>.
- Alekseev BYa, Shevchuk IM. Pazopanib as first-line therapy for patients with metastatic kidney cancer. *Meditsinskiy Sovet.* 2018;(10):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-10-70-76>.
- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(Suppl. 5):v58–v68. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw328>.
- Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(8):592–603. <https://doi.org/10.1038/nrc2442>.
- 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>.
- Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, 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>.
- Curti BD. Immunotherapy in Advanced Renal Cancer – Is Cure Possible? *N Engl J Med.* 2018;378(14):1344–1345. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1801682>.
- Burstein HJ, Schwartz RS. Molecular origins of cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(5):527. <https://doi.org/10.1056/NEJMe0800065>.
- Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011;331(6024):1565–1570. <https://doi.org/10.1126/science.1203486>.
- Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:235–271. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101324>.
- Larkin JMG, Tsykodi SS, Donskov F, Lee JL, Szczylak C, Malin J et al. First-line pembrolizumab (pembro) monotherapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Updated follow-up for KEYNOTE-427 cohort A. *Ann Oncol.* 2019;30(Suppl. 5):v381–v382. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz249.045>.
- Гафанов РА, Дзидзария АГ, Кравцов ИБ, Фастовец СВ. Комбинация пембролизумаба + акситиниба: новый «золотой стандарт» в 1-й линии при метастатическом светлоклеточном почечно-клеточном раке? *Онкоурология.* 2020;16(3):29–37. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-3-29-37>.
- Gafanov RA, Dzidzarria AG, Kravtsov IB, Fastovets SV. Combination of pembrolizumab and axitinib: a new gold standard in the first-line therapy for metastatic clear-cell renal-cell carcinoma? *Cancer Urology.* 2020;16(3):29–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-3-29-37>.
- Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1287–1294. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70465-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70465-0).
- Ornstein MC, Pal SK, Wood LS, Tomer JM, Hobbs BP, Jia XS et al. Individualised axitinib regimen for patients with metastatic renal cell carcinoma after treatment with checkpoint inhibitors: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1386–1394. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30513-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30513-3).
- Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1974–1982. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.4358>.
- Powles T, Plimack ER, Soutières 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).
- 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>.
- Алексеев БЯ, Анжиганова ЮВ, Лыков АВ, Леонов ОВ, Варламов СА, Горбачев АЛ и др. Особенности диагностики и лечения рака почки в России: предварительные результаты многоцентрового кооперированного исследования. *Онкоурология.* 2012;8(3):24–30. Режим доступа: <https://oncurology.abvpress.ru/oncur/article/view/313>.
- Alekseev BYa, Anzhiganova YuV, Lykov AV, Leonov OV, Varlamov SA, Gorbachev AL et al. Some specific features of the diagnosis and treatment of kidney cancer in Russia: preliminary results of a multicenter cooperative study. *Cancer Urology.* 2012;8(3):24–30. (In Russ.) Available at: <https://oncurology.abvpress.ru/oncur/article/view/313>.

34. Zhang BY, Thompson RH, Lohse CM, Leibovich BC, Boorjian SA, Chevillet JC, Costello BA. A novel prognostic model for patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2015;115(3):405–411. <https://doi.org/10.1111/bju.12781>.
35. Shuch B, Bratslavsky G, Linehan WM, Srinivasan R. Sarcomatoid renal cell carcinoma: a comprehensive review of the biology and current treatment strategies. *Oncologist.* 2012;17(1):46–54. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0227>.
36. Kawata N, Hirakata H, Yuge H, Kodama M, Sugimoto S, Yagasaki H et al. Cytoreductive surgery with liver-involved renal cell carcinoma. *Int J Urol.* 2000;7(10):382–385. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2042.2000.00209.x>.

**Вклад авторов:**

Концепция статьи – Т.В. Устинова  
 Написание текста – Т.В. Устинова  
 Обзор литературы – А.Ю. Чанаева, В.М. Ивановкина  
 Анализ материала – А.А. Пайчадзе, А.В. Левшакова,  
 Л.В. Болотина  
 Редактирование – Л.В. Болотина  
 Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Феденко

**Contribution of authors:**

Concept of the article – Tatyana V. Ustinova  
 Text development – Tatyana V. Ustinova  
 Literature review – Aminat Yu. Chanaeva, Valentina M. Ivanykina  
 Material analysis – Anna A. Paichadze, Antonina V. Levshakova,  
 Larisa V. Bolotina  
 Editing – Larisa V. Bolotina  
 Approval of the final version of the article – Alexander A. Fedenko

**Согласие пациента на публикацию:** пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

**Basic patient privacy consent:** patient signed informed consent regarding publishing his data.

**Информация об авторах:**

**Устинова Татьяна Васильевна**, врач-онколог отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>; AuthorID: 951518; SPIN-код: 3638-0120; t.v.rafeenko@gmail.com

**Чанаева Аминат Юсуповна**, врач-ординатор отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-5578-7515>; chanaeva.99@mail.ru

**Пайчадзе Анна Александровна**, к.м.н., научный сотрудник отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-7912-8055>; AuthorID: 936943; SPIN-код: 7492-2030; paiann@mail.ru

**Левшакова Антонина Валерьевна**, д.м.н., заведующая отделением компьютерной и магнитно-резонансной томографии, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-2381-4213>

**Болотина Лариса Владимировна**, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; AuthorID: 594953; SPIN-код: 2787-5414; lbolotina@yandex.ru

**Иванькина Валентина Михайловна**, врач-ординатор отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0009-0003-1169-102X>; ivanykina.valya@mail.ru

**Феденко Александр Александрович**, д.м.н., руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>; AuthorID: 823233; SPIN-код: 9847-7668; fedenko@eesg.ru

**Information about the authors:**

**Tatyana V. Ustinova**, Oncologist, Department of Chemotherapy, Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>; t.v.rafeenko@gmail.com

**Aminat Yu. Chanaeva**, Resident Physician, Department of Chemotherapy, Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5578-7515>; chanaeva.99@mail.ru

**Anna A. Paichadze**, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Chemotherapy, Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7912-8055>; paiann@mail.ru

**Antonina V. Levshakova**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Computer and Magnetic Resonance Imaging, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2381-4213>

**Larisa V. Bolotina**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Department, Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; lbolotina@yandex.ru

**Valentina M. Ivanykina**, Resident Physician, Department of Chemotherapy, Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-1169-102X>; ivanykina.valya@mail.ru

**Alexander A. Fedenko**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>; fedenko@eesg.ru