

Первый опыт применения препарата Пемброриа® у пациентов с диссеминированным почечно-клеточным раком

И.М. Шевчук^{1,2}, Н.Д. Мовчан¹

¹Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1;

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Ирина Мусаевна Шевчук imshevchuk@mail.ru

Введение. Согласно клиническим рекомендациям ведущих российских и международных сообществ, лечение пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком основано на комбинированном применении иммунных и таргетных препаратов. В декабре 2022 г. в России зарегистрирован первый отечественный биоаналог иммуноонкологического препарата пембролизумаба с торговым наименованием Пемброриа®.

Цель исследования — оценка безопасности биосимиляра, а также регистрация эффективности в виде определения частоты объективного ответа согласно критериям RECIST v.1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors версии 1.1).

В статье приведены результаты первого опыта применения препарата Пемброриа® в реальной клинической практике. Продемонстрировано 2 клинических наблюдения, иллюстрирующих эффективность и безопасность биосимиляра.

Материалы и методы. В условиях клиники НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала НМИЦ радиологии 21 больному светлоклеточным метастатическим почечно-клеточным раком, ранее не получавшим системного противоопухолевого лечения, проводили иммунотаргетную терапию с применением препарата Пемброриа® и таргетного агента: ленватиниба (20 мг/сут внутрь) или акситиниба (10 мг/сут внутрь).

Результаты. Анализ эффективности лечения с учетом небольших сроков наблюдения был проведен у 18 пациентов. При медиане периода наблюдения 6 (2–13) мес частота объективного ответа составила 50 %, в 28 % случаев зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса. Оценка показателей выживаемости не проводилась с учетом небольшого периода наблюдения.

Заключение. Применение препарата Пемброриа® у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в реальной клинической практике продемонстрировало высокую частоту объективного ответа с приемлемым уровнем токсичности. Новых ранее не описанных нежелательных явлений на фоне применения препарата Пемброриа® не зарегистрировано.

Ключевые слова: пембролизумаб, Пемброриа®, биосимиляр, метастатический почечно-клеточный рак, ленватиниб, акситиниб

Для цитирования: Шевчук И.М., Мовчан Н.Д. Первый опыт применения препарата Пемброриа® у пациентов с диссеминированным почечно-клеточным раком. Онкоурология 2023;19(4):44–51. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-44-51>

First experience of using Pembroria® medication in patients with disseminated renal cell carcinoma

I.M. Shevchuk^{1,2}, N.D. Movchan¹

¹N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

²Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Contacts: Irina Musaevna Shevchuk imshevchuk@mail.ru

Background. According to the clinical guidelines from the leading Russian and international societies, treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma is based on combination use of immune and targeted drugs. In December of 2022, the first Russian analogue of immune-oncological drug pembrolizumab with trade name Pembroria® was registered in Russia.

Aim. To evaluate safety of the biosimilar, as well as register its effectiveness in the form of objective response estimation in accordance with the RECIST v.1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1) criteria.

The article presents the results of the first experience of using Pembroria® in real clinical practice. Two clinical observations are presented demonstrating effectiveness and safety of the biosimilar.

Materials and methods. At the clinic of the N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiology Center, 21 patients with clear cell renal cell carcinoma who did not previously receive systemic antitumor treatment underwent immunotarget therapy with Pembroria® and a targeted agent: lenvatinib (20 mg/day orally) or axitinib (10 mg/day orally).

Results. The analysis of effectiveness considering short follow-up periods was performed in 18 patients. Median follow-up period was 6 (2–13) months and objective response rate was 50 %, in 28 % of cases stable disease was observed. Survival rates were not evaluated due to short observation time.

Conclusion. Use of Pembroria® medication in patients with metastatic renal cell carcinoma in real clinical practice showed high objective response rate with acceptable toxicity level. No new, previously not described adverse events were registered during Pembroria® administration.

Keywords: pembrolizumab, Pembroria®, biosimilar, metastatic renal cell carcinoma, lenvatinib, axitinib

For citation: Shevchuk I.M., Movchan N.D. First experience of using Pembroria® medication in patients with disseminated renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):44–51. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-44-51>

Введение

В настоящее время лидирующие позиции в лечении метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) занимают комбинации иммунотаргетных и иммуноонкологических препаратов (пембролизумаб + акситиниб, авелумаб + акситиниб, ниволумаб + кабозантиниб, пембролизумаб + леватиниб, ниволумаб + ипилимумаб). Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России, Европейского общества медицинских онкологов, Европейской ассоциации урологов, Национальной сети по борьбе с раком США, при всех вариантах прогноза мПКР (благоприятный, промежуточный, неблагоприятный) назначают именно комбинации препаратов, а монотерапия ингибиторами тирозинкиназ (сунитиниб, пазопаниб, кабозантиниб) применяется в случае непереносимости ингибиторов контрольных точек [1–4].

Препарат пембролизумаб входит в состав 2 высокоэффективных комбинаций, успешно применяемых в клинической практике при мПКР: пембролизумаб + леватиниб и пембролизумаб + акситиниб. Использование этих комбинаций в рутинной практике стало возможным благодаря результатам международных клинических исследований III фазы, изучавших эффективность и безопасность иммунотаргетной терапии по сравнению с сунитинибом [5, 6]. В России 2 декабря 2022 г. зарегистрирован первый отечественный биоаналог иммуноонкологического препарата пембролизумаб с торговым наименованием Пемброриа®, который прошел клинические испытания и стал доступен в том числе по показаниям у больных мПКР [7].

Цель исследования – оценка безопасности биосимиляра, а также регистрация эффективности в виде

определения частоты объективного ответа (ЧОО) согласно критериям RECIST v.1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors версии 1.1) [8].

Материалы и методы

С 26 декабря 2022 г. в клинике НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала НМИЦ радиологии комбинированную терапию с использованием биосимиляра получал 21 пациент (7 (33,3 %) женщин, 14 (66,7 %) мужчин) по поводу мПКР. Средний возраст пациентов составил 61,75 (46–74) года. Диагностированы метастатическое поражение легких (76,2 %), костей (28,6 %), лимфатических узлов (23,8 %), мягких тканей (19 %), печени (19 %), надпочечников (19 %), поджелудочной железы (4,8 %), плеврит (9,5 %), внутрибрюшинная диссеминация (4,8 %).

Терапию комбинацией пембролизумаб + леватиниб получили 16 (76,2 %) пациентов, пембролизумаб + акситиниб – 5 (23,8 %). Период времени наблюдения варьировал от 2 до 13 мес (медиана 6 мес).

По критериям International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC) [9] 5 (23,8 %) пациентов относились к группе благоприятного прогноза, 9 (42,9 %) – промежуточного и 7 (33,3 %) – неблагоприятного. Лечение без предшествующей нефрэктомии начали 9 (42,9 %) больных.

Результаты

Вследствие небольшого периода наблюдения ЧОО не оценена у 3 пациентов. Среди остальных 18 пациентов у 4 (22,2 %) диагностировали прогрессирование почечно-клеточного рака: в 2 (11,1 %) случаях потребовалось назначение 2-й линии лекарственной терапии,

в 2 (11,1 %) зарегистрированы летальные исходы вследствие быстрого прогрессирования заболевания (оба пациента относились к группе неблагоприятного прогноза по критериям IMDC и начали терапию на фоне метастатического поражения легких, костей, печени, надпочечников, большой опухолевой нагрузки, полиорганной недостаточности и статуса по шкале ECOG 3 балла). ЧОО составила 50 % ($n = 9$), у 5 (28 %) больных зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса.

За период наблюдения иммуноопосредованные нежелательные явления (НЯ) развились у 13 (61,9 %) пациентов. Наиболее часто встречающимися НЯ I–II степеней тяжести, которые не потребовали изменений режима введения или отмены ингибиторов контрольных точек и купировались на фоне симптоматической терапии, были общая слабость и утомляемость (7 (53,8 %)), аутоиммунный гепатит (4 (30,7 %)), тиреоидит с развитием гипотиреоза (4 (30,7 %)). В 1 случае лечение осложнилось развитием пароксизма мерцательной аритмии, купированного антиаритмической терапией.

У 1 (7,69 %) пациента на фоне лечения были зарегистрированы гепатит и синдром выброса цитокинов III степени токсичности, которые потребовали назначения иммуносупрессивной терапии. Подробно описание этой ситуации изложено в клиническом случае 1. У 1 пациента отмечено повышение уровня печеночных ферментов, соответствующее III степени токсичности, также потребовавшее перерыва в иммунотерапии и временного назначения преднизолона в дозе 1 мг/кг массы тела. В настоящее время пациент продолжает иммунотаргетную терапию в прежнем режиме. Таким образом, иммуноопосредованные НЯ III степени отмечены у 2 больных, что составило 9,5 %. НЯ IV–V степеней тяжести не зарегистрировано.

Из НЯ, осложнивших лечение таргетными агентами, наиболее часто регистрировались артериальная гипертензия (I–III степеней), гепатологическая токсичность (I–II степеней), диарея (I–II степеней), ладонно-подошвенный синдром (I–II степеней), протеинурия (I–II степеней). Реже встречались такие НЯ, как мукозит II степени – у 2 (15,4 %) больных, миозит I–II степеней – у 2 (15,4 %). В 1 (4,8 %) случае на фоне применения левватиниба в дозе 20 мг/сут отмечено развитие миастении III степени токсичности, потребовавшее временной отмены препарата, после нивелирования НЯ прием препарата был возобновлен в дозе 10 мг/сут.

Клинический случай 1

Пациент Ш., 65 лет, в 2021 г. самостоятельно обнаружил объемное пальпируемое образование в левой половине живота. За помощью не обращался. Отмечались тенденция к увеличению образования, появление и нарастание болевого синдрома в пояснице с обеих сторон,

ухудшение общего самочувствия, в связи с чем в сентябре 2022 г. пациент обратился к врачу по месту жительства. Было выполнено обследование (ультразвуковое исследование, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с внутривенным болюсным контрастированием органов брюшной полости, забрюшинного пространства, МСКТ органов грудной клетки), по данным которого диагностирована опухоль левой почки со вторичным поражением обоих надпочечников, выявлены метастазы в легких. Больному 09.09.2022 была выполнена биопсия образования левой почки. Результат гистологического исследования: светлоклеточная карцинома G₃.

Пациент обратился в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал НМИЦ радиологии. Установлен клинический диагноз: рак левой почки IV стадии, cT4N1M1, метастазы в легких, надпочечниках; варикозное расширение вен нижних конечностей.

С учетом группы неблагоприятного прогноза по критериям IMDC (тромбоцитоз, низкий уровень гемоглобина, время до начала терапии <1 года) пациенту рекомендовано проведение лекарственной терапии по схеме ленватиниб 20 мг/сут + пембролизумаб 200 мг внутривенно 1 раз в 3 нед.

С 29.12.2022 больной начал получать рекомендованную схему лечения. Через 5 дней от начала терапии было отмечено повышение температуры тела до фебрильных значений (максимально 40,3 °C). Проводилась жаропонижающая, антигистаминная терапия. При комплексном обследовании признаков инфекционного заболевания не выявлено. В биохимическом анализе крови зафиксировано увеличение уровней аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, соответствующее III степени токсичности. Ленватиниб был отменен, назначены гепатопротекторы, эмпирическая антибактериальная терапия. Фебрильная лихорадка и стабильно высокий уровень печеночных ферментов сохранялись в течение 7 дней. Ситуация расценена как проявления иммуноопосредованной токсичности: синдрома выброса цитокинов III степени и гепатита III степени. Назначен преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела. Через 3 дня от начала иммуносупрессивной терапии температурная реакция купирована, отмечено снижение уровней печеночных ферментов, нормализовавшихся на 10-е сутки терапии. Преднизолон был отменен через 1 мес от начала терапии с постепенным снижением дозы. На фоне приема 10 мг преднизолона была возобновлена иммунотаргетная терапия: Пембролиа® в прежнем режиме (200 мг каждые 3 нед внутривенно), ленватиниб с редукцией дозы до 10 мг/сут.

При контрольном обследовании в марте 2023 г. (через 3 мес от начала терапии) отмечена выраженная положительная динамика в виде уменьшения таргетных очагов на 32 %, что соответствовало частичному ответу по критериям RECIST v.1.1 (рис. 1, 2).



Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томограмма: а — до начала лекарственной терапии; б — через 3 мес от начала лекарственной терапии
Fig. 1. Spiral computed tomography: а — prior to drug therapy; б — 3 months after the start of drug therapy

Следует отметить, что по данным МСКТ зарегистрировано не только уменьшение размеров опухолевых узлов, но и замещение солидных элементов опухоли на кистозный компонент, что, по-видимому, связано с лизисом неоплазии вследствие эффективного лечения (рис. 2), а также объясняет скорое развитие такого НЯ, как синдром выброса цитокинов.

С мая 2023 г. проведена эскалация дозы леватииниба до 20 мг/сут. По данным МСКТ от декабря 2023 г. в легких

сохраняются единичные образования 2–3 мм в диаметре (ранее множественные 9–20 мм). По остальным целевым очагам сохраняется достигнутый ответ в виде частичной ремиссии (рис. 3). Новых НЯ не зарегистрировано.

В настоящее время пациент рассматривается как кандидат на хирургическое лечение для выполнения полной циторедукции в целях достижения полной ремиссии заболевания, а также для оценки степени лекарственного патоморфоза на фоне проводимой терапии.

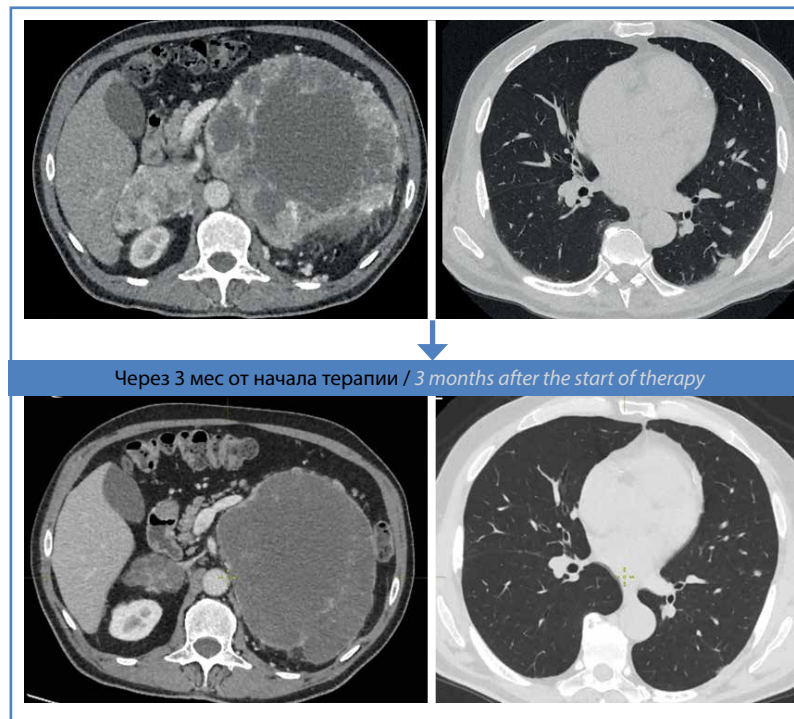


Рис. 2. Динамика опухолевых очагов на фоне лечения
Fig. 2. Tumor lesion dynamics during treatment

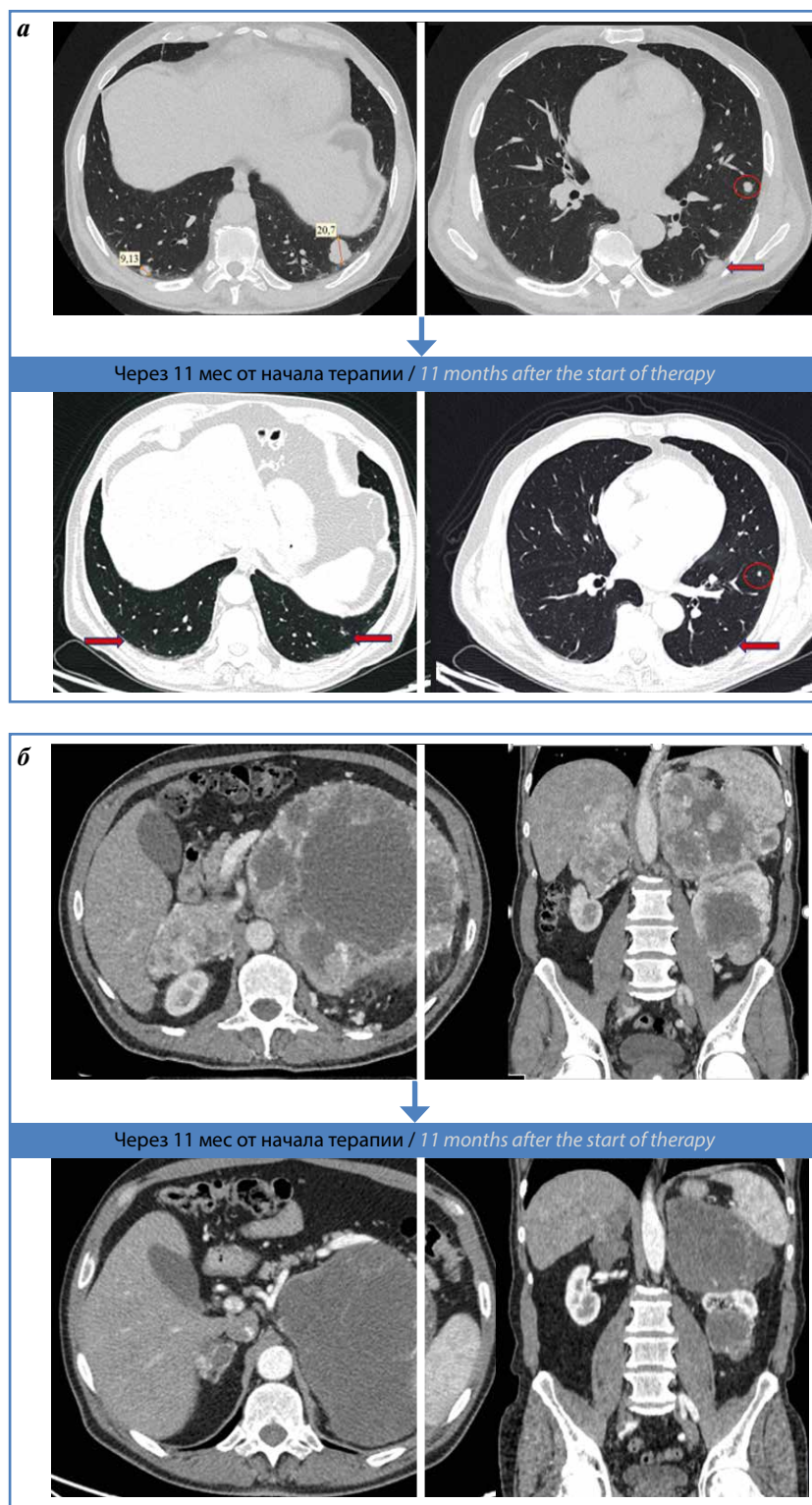


Рис. 3. Динамика опухолевых изменений через 11 мес терапии по данным мультиспиральной компьютерной томографии: а — динамика размеров метастатических очагов в легких (интересующие зоны выделены стрелками и овалом); б — динамика размеров и структуры опухоли левой почки, метастатических очагов в надпочечниках

Fig. 3. Tumor changes dynamics after 11 months of therapy per spiral computed tomography data: а — dynamics of metastatic lesions in lungs (areas of interest are highlighted with arrows and an oval); б — dynamics of the size and structure of the tumor of the left kidney, metastatic lesions in the adrenal glands

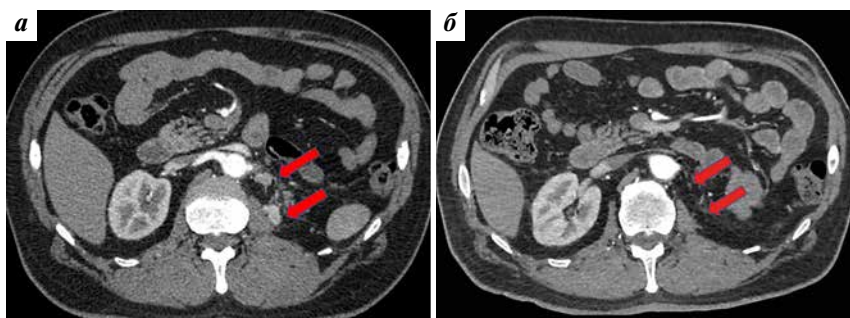


Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная томограмма: а — рецидивная опухоль в ложе левой почки (отмечена стрелками); б — через 6 мес терапии опухоль не определяется (стрелки)

Fig. 4. Spiral computed tomography: а — recurrent tumor in the left kidney bed (arrows); б — after 6 months the tumor is not visualized (arrows)

Клинический случай 2

Пациент Д., 58 лет, в мае 2021 г. отметил примесь крови в моче. По данным обследования (ультразвуковое исследование, МСКТ) было выявлено образование левой почки. По месту жительства 01.07.2021 выполнена нефрэктомия, парааортальная лимфаденэктомия. Результат гистологического исследования: светлоклеточный рак G₂ с метастазом в 1 лимфатическом узле.

По данным контрольного обследования в январе 2023 г. в ложе левой почки определялась рецидивная опухоль, тесно прилежащая к поясничной мышце, отмечены увеличение латеральных аортальных лимфатических узлов, внутригрудного лимфатического узла, единичные мелкие очаги в обоих легких до 0,5 см.

Пациент обратился в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал НМИЦ радиологии. Установлен клинический диагноз: рак левой почки III стадии, pT3aN1M0; хирургическое лечение в 2021 г.; прогрессирование в январе 2023 г. (метастазы в легких, лимфатических узлах); рецидив в ложе левой почки. Согласно критериям IMDC больной относится к группе благоприятного прогноза.

С 12.03.2023 пациенту начато лекарственное лечение по схеме акситиниб 5 мг 2 раза в сутки + пембролизумаб 200 мг внутривенно капельно 1 раз в 3 нед.

В мае 2023 г. на фоне проводимой терапии у пациента отмечалось развитие полинейропатии III степени, в связи с чем акситиниб был отменен. На фоне симптоматической терапии через 48 ч состояние пациента улучшилось, симптомы разрешились. Прием акситиниба был восстановлен в прежней дозе.

Пациент 24.05.2023 с клинической картиной стенокардии на фоне повышения артериального давления был госпитализирован в кардиологический стационар, где выполнена коронарография, по данным которой диагностирован приступ нестабильной стенокардии на фоне стеноза коронарных артерий. С мая 2023 г. по июнь 2023 г. таргетный препарат пациент не получал, далее прием

акситиниба был возобновлен в дозе 2 мг 2 раза в сутки. На этом фоне через 6 мес терапии диагностирован ладонно-подошвенный синдром I степени. Проводилась симптоматическая терапия.

При контрольном обследовании диагностирован частичный ответ — уменьшение опухолевых поражений на 45 %. Начало ответа через 6 мес терапии (рис. 4).

Эффект сохраняется на январь 2024 г. Иммуноопосредованных НЯ не зарегистрировано.

Обсуждение

Безусловно, небольшой период наблюдения в настоящем исследовании не позволил оценить показатели безрецидивной и общей выживаемости пациентов, однако полученные нами данные эффективности в виде ЧОО, соответствующей 50 %, и уровня контроля над опухолью 78 % позволяют сделать вывод о высокой эффективности иммунотаргетных комбинаций на основе препарата Пемброриа®.

В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании III фазы CLEAR, в котором эффективность и безопасность оригинальной молекулы пембролизумаба в сочетании с ленватинибом или эверолимусом сравнивались с сунитинибом в монорежиме в качестве терапии 1-й линии у пациентов с мПКР, в результате использования комбинации ленватиниба с пембролизумабом ЧОО составила 71 %, частота полных ответов — 16 %, частота контроля над заболеванием — 90,2 % [6, 10]. Высокий процент ЧОО в этом протоколе, по-видимому, обусловлен большим числом пациентов группы благоприятного прогноза (31,2 %), а также тщательным отбором пациентов с учетом их удовлетворительного статуса и сопутствующей патологии.

В другом многоцентровом открытом рандомизированном исследовании III фазы KEYNOTE-426 эффективность и безопасность пембролизумаба в сочетании с акситинибом сравнивали с сунитинибом

в монорежиме в качестве терапии 1-й линии у пациентов с мПКР. ЧОО в этом протоколе зарегистрирована на уровне 60 %, частота полных ремиссий — 11,6 %, частота контроля над заболеванием — 88,4 % [11].

Что касается зарегистрированных нами НЯ, то частота иммуноопосредованной токсичности была сопоставима с таковой в регистрационных клинических исследований: в CLEAR — 57,3 % (из них III степени — 14,8 %), в KEYNOTE-426 — 57,3 % (III степени — 10,7 %). В рандомизированных клинических исследованиях отмена терапии пембролизумабом вследствие НЯ на фоне применения пембролизумаба с левватинибом составила 28,7 %, пембролизумаба с акситинибом — 21,0 % [11, 12]. В нашем клиническом исследовании иммуноопосредованные НЯ III степени, осложнившие лечение, зарегистрированы у 2 (9,5 %) пациентов, отмены терапии вследствие развития токсичности не потребовалось.

Таким образом, первое использование биосимиляра пембролизумаба Пемброриа® в сочетании с таргетными препаратами в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиале НМИЦ радиологии продемонстрировало высокую противоопухолевую эффективность и приемлемую хорошо управляемую токсичность. Новых ранее не описанных НЯ на фоне применения препарата пембролизумаб не зарегистрировано.

Заключение

Комбинация пембролизумаб + левватиниб/акситиниб при мПКР позволяет получить быстрый и глубокий ответ, обладает высокой эффективностью в отношении как первичной опухоли, так и метастатических очагов, может рассматриваться как самостоятельный метод лечения, так и в качестве инициальной терапии в рамках мультимодального подхода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рак паренхимы почки. Клинические рекомендации 2023 г. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-pochki_23.pdf. Renal parenchyma cancer. Clinical guidelines of 2023. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-pochki_23.pdf. (In Russ.).
2. Powles T., Albiges L., Bex A. et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2021;32(12):1511–9. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.014
3. Motzer R., Jonasch E., Agarwal N. et al. Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(1):71–90. DOI: 10.6004/jncn.2022.0001
4. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y. et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol* 2019;75(5):799–810. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.011
5. Powles T., Plimack E.R., Soulières D. 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 [published correction appears in *Lancet Oncol* 2020;21(12):e553]. *Lancet Oncol* 2020;21(12):1563–73. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8
6. Motzer R.J., Porta C., Eto M. et al. Phase 3 trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) or everolimus (EVE) versus sunitinib (SUN) monotherapy as a first-line treatment for patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) (CLEAR study). *J Clin Oncol* 2021;39(suppl 6):269. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.269
7. Инструкция по применению медицинского препарата Пемброриа. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b50afaa4-67c8-4d9c-9392-366a3322a7ec. Pembrolia product label. Available at https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b50afaa4-67c8-4d9c-9392-366a3322a7ec. (In Russ.).
8. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
9. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. 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;27:5794–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4809
10. Grünwald V. Poster presented at the ASCO Annual Meeting; 04–08 June, 2021; Virtual Format; abstract #4560. *J Clin Oncol* 2021;39:15_suppl:4560.
11. Rini B., Plimack E., Stus V. 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(suppl 17):abstr LBA4501. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA4501
12. Motzer R., Porta C., Alekseev B. et al. Health-related quality-of-life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus versus sunitinib (CLEAR): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022;23(6):768–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00212-1

Вклад авторов

И.М. Шевчук: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Н.Д. Мовчан: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

I.M. Shevchuk: developing the research design, article writing, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
N.D. Movchan: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.М. Шевчук / I.M. Shevchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6877-0437>

Н.Д. Мовчан / N.D. Movchan: <https://orcid.org/0009-0008-5724-4555>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 23.12.2023. Принята к публикации: 23.01.2024.

Article submitted: 23.12.2023. Accepted for publication: 23.01.2024.