

Эффективность современной иммунотерапии в комбинированном лечении больных раком почки с костными метастазами

С.В. Кострицкий¹, В.И. Широкоград¹, Д.В. Семенов^{2, 3}, А.С. Калпинский⁴, П.В. Кононец⁵

¹ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;

³СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56;

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Станислав Викторович Кострицкий Stas.medic@bk.ru

Цель исследования – оценить эффективность современной иммунотерапии в комбинированном лечении больных раком почки (РП) с костными метастазами (КМ).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 19 больных с КМ РП, которые в 1-й линии лечения получили ниволумаб с ипилимумабом в стандартных дозах и режиме введения, а также паллиативные ортопедические операции на базе Московской городской онкологической больницы № 62 с 2015 по 2023 г.

Результаты. Медиана времени наблюдения за пациентами составила 17 мес. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 6 мес (интерквартильный размах (ИКР) 4–10 мес). Однолетняя ВБП – 13 %. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 13,0 мес (ИКР 10,5–18,0 мес). Однолетняя ОВ – 60 %, 2-летняя – 42 %, 3-летняя – 29 %. Контроль над заболеванием достигнут у 13 (68,4 %) больных, из них у 1 (5,3 %) – полный ответ, у 12 (63,1 %) – стабилизация опухолевого процесса. Нежелательные явления (НЯ) любой степени тяжести зарегистрировали у 15 (79,0 %) пациентов. Связанные с лечением НЯ III степени тяжести – у 2 (10,5 %). Отмены терапии из-за НЯ не проводили.

При анализе влияния группы прогноза по шкале IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) на ВБП выявлена недостоверная тенденция к большей медиане ВБП в группе промежуточного прогноза по сравнению с группой неблагоприятного прогноза ($p = 0,073$). Группа прогноза по шкале IMDC оказывала статистически значимое влияние на ОВ. Медиана ОВ в группе промежуточного прогноза оказалась выше на 9,5 мес, чем в группе неблагоприятного прогноза – 16,0 и 6,5 мес соответственно ($p = 0,002$). Статистически значимыми факторами прогноза, влияющими на ОВ пациентов с КМ РП, являлись сочетанное метастатическое поражение легких и лимфатических узлов. Медиана ОВ пациентов с сочетанным метастатическим поражением легких составила 9,0 мес, без метастазов в легких – 16,5 мес ($\log\text{-rank}$, $p = 0,004$). Медиана ОВ пациентов с поражением лимфатических узлов составила 12,0 мес, без метастазов в лимфатических узлах – 17,0 мес ($\log\text{-rank}$, $p = 0,02$).

Заключение. В широкой клинической практике проведение циторедуктивных операций по поводу симптомных костных метастатических очагов приносит клиническую пользу пациентам с КМ РП, обеспечивая контроль над заболеванием, увеличивая показатели ВБП и ОВ, значительно улучшая качество жизни больных.

Ключевые слова: рак почки, костный метастаз, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость, ниволумаб, ипилимумаб

Для цитирования: Кострицкий С.В., Широкоград В.И., Семенов Д.В. и др. Эффективность современной иммунотерапии в комбинированном лечении больных раком почки с костными метастазами. Онкоурология 2024;20(2):15–25.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-15-25>

Effectiveness of modern immunotherapy in combination treatment of patients with renal cancer and bone metastases

S.V. Kostritskiy¹, V.I. Shirokorad¹, D.V. Semenov^{2,3}, A.S. Kalpinskiy⁴, P.V. Kononets⁵

¹Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia;

²Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

³City Clinical Oncological Dispensary; 56 Veteranov Prospekt, Saint Petersburg 198255, Russia;

⁴P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁵N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Stanislav Viktorovich Kostritskiy Stas.medic@bk.ru

Aim. To evaluate the effectiveness of modern immunotherapy in combination treatment of patients with renal cancer (RC) and bone metastases (BM).

Materials and methods. Retrospective analysis of 19 patients with RC BM who received nivolumab and ipilimumab at standard dose and frequency in the 1st line of treatment and palliative orthopedic surgeries at the Moscow City Oncological Hospital No. 62 between 2015 and 2023.

Results. Median follow-up was 17 months. Median progression-free survival (PFS) was 6 months (interquartile range (IQR) 4–10 months). One-year PFS was 13 %. Median overall survival (OS) was 13.0 months (IQR 10.5–18.0 months). One-year OS was 60 %, 2-years OS was 42 %, 3-year OS was 29 %. Disease control was achieved in 13 (68.4 %) patients: in 1 (5.3 %) – complete response, in 12 (63.1 %) – stable disease. Adverse events (AEs) of any grade were registered in 15 (79.0 %) patients. Grade III treatment-associated AEs were observed in 2 (10.5 %) patients. There was no therapy discontinuation due to AEs.

Analysis of the effect of the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) prognosis group on PFS showed insignificant trend towards higher median PFS in intermediate prognosis group compared to the unfavorable prognosis group ($p = 0.073$). IMDC prognosis group significantly affected OS. Median OS in the intermediate prognosis group was 9.5 months higher than in the unfavorable prognosis group: 16.0 and 6.5 months respectively ($p = 0.002$). Statistically significant prognosis factors affecting OS in patients with RC BM were concomitant lung and lymph node metastases. Median OS in patients with concomitant lung metastases was 9.0 months, without lung metastases – 16.5 months ($\log$ -rank, $p = 0.004$). Median OS in patients with lymph node metastases was 12.0 months, without lymph node metastases – 17.0 months ($\log$ -rank, $p = 0.02$).

Conclusion. In wide clinical practice, cytoreductive surgeries for symptomatic metastatic bone lesions clinically benefit patients with RC BM providing disease control, increased PFS and OS, improved quality of life.

Keywords: renal cancer, bone metastasis, progression-free survival, overall survival, nivolumab, ipilimumab

For citation: Kostritskiy S.V., Shirokorad V.I., Semenov D.V. et al. Effectiveness of modern immunotherapy in combination treatment of patients with renal cancer and bone metastases. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(2):15–25. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-15-25>

Введение

Рак почки (РП) – гетерогенная группа злокачественных опухолей, которые развиваются из клеток проксимальных извитых канальцев почки. По распространенности в России РП составляет 3 % случаев всех онкоурологических заболеваний и занимает 2-е место после рака предстательной железы, а по количеству летальных исходов – 1-е место [1].

В последние годы внедрение современных методов диагностики, профилактики и лечения в онкологии позволило снизить показатели заболеваемости, смертности, изменить прогноз для многих пациентов с метастатическим РП (мРП), при этом у 25–30 % пациентов на момент установления диагноза обнаруживаются метастазы.

Стандартным методом лечения неметастатического РП является хирургический (резекция почки либо радикальная нефрэктомия). Регионарная лимфодиссекция у пациентов с неувеличенными лимфатическими узлами по данным дооперационной компьютерной томографии и интраоперационной ревизии не является обязательной [2].

При этом основной метод лечения мРП – лекарственная противоопухолевая терапия. Отмечены высокая резистентность мРП к химиотерапии, а также к гормональной терапии [3]. Эффективность терапии цитокинами (интерлейкином 2, интерфероном α) не превышает 18–20 % [4]. Дистанционная лучевая терапия практически неэффективна и используется в основном для купирования болевого синдрома при наличии КМ. Отобраным пациентам помимо лекар-

ственного лечения рекомендованы локальные методы воздействия на первичную опухоль и/или метастазы. Перед назначением лекарственной противоопухолевой терапии мРП необходимо оценить группу риска по IMDC (Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), а также учесть морфологический вариант мРП, наличие саркоматоидной дифференцировки опухоли, а также наличие симптомных метастазов. При выборе препаратов 2-й и последующих линий лечения необходимо учитывать вариант ранее проводимой лекарственной терапии. К современным средствам терапии мРП относятся таргетные препараты, блокирующие рецепторы факторов роста, связанные с ангиогенезом и входящие в состав сигнальных путей развития РП. К ним относятся ингибиторы тирозинкиназ, такие как акситиниб, кабозантиниб, ленватиниб (одобрен в комбинации с эверолимусом), пазопаниб, сорафениб и сунитиниб, а также антитело к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF) — бевацизумаб [5].

С развитием молекулярных технологий появились более эффективные подходы и препараты. Это современная иммунотерапия, основанная на ингибировании иммунных контрольных точек (ИКТ). Контрольные точки — особые молекулы на клетках иммунной системы, которые используются, чтобы активировать или ингибировать иммунный ответ. На данный момент одними из самых изученных ингибирующих рецепторов являются CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 — CD152) и рецептор PD-1 (programmed cell death 1), а также его лиганды PD-L1, PD-L2 (programmed death ligand 1, 2). Способность злокачественных клеток воздействовать на рецепторы ИКТ является одним из важнейших механизмов подавления противоопухолевого иммунитета. ИКТ ингибируют цитолитическую активность Т-лимфоцитов, что необходимо для предотвращения аутоиммунного повреждения тканей. В свою очередь, опухолевые клетки экспрессируют на своей поверхности лиганды PD-L1/-L2 для уклонения от иммунного контроля. Таким образом, ингибирование ИКТ позволяет собственному иммунитету элиминировать опухолевые клетки [6]. К широко используемым ИКТ для лечения мРП относятся ниволумаб и пембролизумаб против PD-1, атезолизумаб и авелумаб против PD-L1 и ипилимумаб против CTLA-4.

Как комбинированная терапия, так и монотерапия, продемонстрировали потрясающий терапевтический эффект в отношении диссеминированного РП в 1-й и последующих линиях. Перспективной и эффективной при мРП считается комбинированная терапия с применением комбинации 2 иммунотерапевтических препаратов, ингибиторов PD-1 (ниволумаб) и CTLA-4 (ипилимумаб), которая продемонстрировала увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) больных мРП, а также меньшую токсичность в сравнении с сунитинибом у больных

с промежуточным и неблагоприятным прогнозом по шкале IMDC. Почти половина пациентов, получавших комбинацию 2 иммунотерапевтических препаратов, были живы через 5 лет после начала лечения в исследовании CheckMate-214 [7].

Несомненно, ИКТ произвели революцию в лечении мРП, однако у значительной части пациентов, обладающих некоторыми признанными негативными прогностическими факторами, не наблюдается ответа на терапию ИКТ. При этом примерно у трети пациентов с мРП имеются КМ, которые являются предиктором неблагоприятного прогноза [8–10]. КМ РП преимущественно остеолитические и часто ассоциируются со скелетными событиями, такими как боль в костях, патологические переломы, компрессия спинного мозга, изменения кальциевого и фосфатного гомеостаза, а также с необходимостью в проведении дистанционной лучевой терапии или хирургического вмешательства, что значительно снижает качество жизни пациентов [10, 11]. Медиана ОВ после диагностики КМ РП составляет от 12 до 28 мес [8, 12].

Цель исследования — оценить эффективность современной иммунотерапии в комбинированном лечении пациентов с КМ РП.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 19 пациентов с морфологически подтвержденными КМ РП, получавших лечение на базе Московской городской онкологической больницы № 62 в период с 2015 по 2023 г. Из 19 пациентов метастатический мРП диагностирован у 4 (21,0 %) больных, синхронный мРП — у 15 (78,9 %) пациентов. Подробная характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Нефрэктомия выполнена 9 (47,4 %) из 19 пациентов: 4 (21,0 %) больным метастатическим мРП — радикальную нефрэктомия и 5 (26,3 %) больным синхронным мРП — циторедуктивную нефрэктомия. Соответственно, 10 (52,6 %) больным удаление первичной опухоли не выполняли. Всем 19 (100 %) больным проводили паллиативные операции по удалению костных метастатических очагов РП. Большинство пациентов (68,4 %) относились к группе промежуточного прогноза по шкале IMDC, неблагоприятный прогноз выявлен у 31,6 %.

Все пациенты получали системную противоопухолевую лекарственную терапию по схеме: ниволумаб 3 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 нед + ипилимумаб 1 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 нед, 4 совместных введения и затем ниволумаб в монорежиме в дозе 3 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 нед до прогрессирования или непереносимой токсичности. Предоперационную комбинированную иммунотерапию (в неoadьювантном режиме) перед удалением костных метастатических очагов РП получили 5 (26,3 %) пациентов с КМ РП. В данной

Таблица 1. Характеристика пациентов (n = 19)

Table 1. Characteristics of the patients (n = 19)

Характеристика Characteristic	n	%	Характеристика Characteristic	n	%
Пол: Gender:			Степень дифференцировки первичной опухоли (ISUP): Primary tumor differentiation grade (ISUP):		
мужской male	15	79,0	1	2	10,6
женский female	4	21,0	2	4	21,0
Возраст, лет: Age, years:			3	10	52,6
18–44	1	5,3	4	3	15,8
45–59	7	36,8	Анемия Anemia	5	26,3
60–74	10	52,6	Гиперкальциемия Hypercalcemia	7	36,8
≥75	1	5,3	Тромбоцитоз Thrombocytosis	6	31,6
Статус по шкале ECOG: ECOG status:			Повышение уровня нейтрофилов Elevated neutrophils	6	31,6
0	—	—	Повышение уровня щелочной фосфатазы Elevated alkaline phosphatase	5	26,3
1	8	42,1	Локализация метастазов: Metastasis location:		
2	11	57,9	кости bones	19	100
3	—	—	легкие lungs	9	47,3
Тип метастазирования: Type of metastasis:			лимфатические узлы lymph nodes	12	63,1
синхронные метастазы synchronous metastases	15	79,0	надпочечник adrenal gland	3	15,8
метакронные метастазы metachronous metastases	4	21,0	печень liver	1	5,3
Прогноз по шкале IMDC: IMDC prognosis:					
благоприятный favorable	—	—			
промежуточный: intermediate:	13	68,4			
с 1 фактором риска with 1 risk factor	5	26,3			
с 2 факторами риска with 2 risk factors	8	42,1			
неблагоприятный unfavorable	6	31,6			

Примечание. ECOG — Восточная кооперативная онкологическая группа; IMDC — International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; ISUP — Международное общество урологических патологов.

Note. ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC — International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; ISUP — International Society of Urological Pathology.

группе на момент начала лечения у пациентов верифицировали КМ, у них отсутствовали патологические переломы, но сохранялись угроза патологического перелома и ограничение подвижности в пораженном сегменте, болевой синдром был умеренной степени выраженности. После выполнения онкоортопедических операций по поводу КМ РП комбинацию ниволумаба с ипилимумабом в 1-й линии лекарственного лечения получили 14 (73,7 %) больных, у 12 (85,7 %) из них онкоортопедическое пособие потребовалось в связи с патологическим переломом и у 2 (14,7 %) — в связи

с угрозой патологического перелома и болевым синдромом. Начинали комбинированную иммунотерапию через 2 нед после выполнения онкоортопедических операций, реабилитации пациентов и продолжали до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Изолированное поражение костей (без внекостного распространения) имело место у 4 (21,0 %) пациентов, при этом у 2 (10,5 %) больных насчитывали по 3 костных метастатических очага и у 2 (10,5 %) — по 4. У 15 (78,9 %) пациентов, помимо поражения костей, выявлены внекостные метастазы. Сочетанное поражение костей, легких

и лимфатических узлов диагностировали у 4 (21,0 %) больных. Поражение костей, легких, лимфатических узлов и висцеральных органов — у 4 (21,0 %). Поражение костей и лимфатических узлов — у 4 (21,0 %). Поражение лимфатических узлов распределялось следующим образом: метастазы в забрюшинных лимфатических узлах — у 8 (42,1 %) больных, в лимфатических узлах средостения — у 4 (21,0 %).

Морфологическое исследование удаленных КМ провели в 100 % случаев. По результатам планового патоморфологического исследования у всех 19 пациентов верифицировали светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака в удаленных КМ, что соответствовало гистологическому варианту первичной опухоли почки у больных с проведенным хирургическим лечением первичного очага. У 5 (26,3 %) пациентов, получивших в предоперационном (неoadьювантном) режиме комбинацию ниволумаба с ипилимумабом, морфологический генез опухоли подтверждался также с помощью иммуногистохимического исследования с использованием маркеров PAX8, CAIX, виментина, PanCK. Патоморфологическую оценку эффективности лекарственного лечения костных метастатических очагов не проводили ввиду отсутствия общепринятых международных стандартов, позволяющих оценить ответ на лечение КМ РП.

Клинические симптомы КМ зависели от локализации метастатического процесса, распространенности опухолевого поражения. Частота встречаемости клинических симптомов отражена в табл. 2.

Таблица 2. Симптомы у пациентов (n = 19)

Table 2. Patients' symptoms (n = 19)

Симптом Symptom	n	%
Патологические переломы Pathological fractures	12	63,1
Угроза патологического перелома Risk of pathological fracture	5	26,3
Укорочение конечности Limb shortening	2	10,6
Деформация конечности Limb deformation	2	10,6
Боли в костях Bone pain	17	89,5
Ограничение движений в суставах Limited motion in the joints	6	31,6
Нарушение функции тазовых органов Abnormal functioning of the pelvic organs	5	26,3
Снижение чувствительности Decreased sensitivity	8	42,1

Таблица 3. Операции, выполненные больным с костными метастазами рака почки

Table 3. Surgeries performed in patients with renal cancer bone metastases

Операция Surgery	n	%
Спондилэктомия Spondylectomy	2	8,3
Декомпрессионная ламинэктомия Decompression laminectomy	10	41,6
Резекция проксимального отдела бедренной кости с эндопротезированием Resection of the proximal femur with endoprosthesis	4	16,6
Резекция плечевой кости с эндопротезированием Resection of the humerus with endoprosthesis	4	16,6
Тотальное удаление бедренной кости с эндопротезированием Total resection of the femur with endoprosthesis	2	8,3
Резекция ребра Rib resection	1	4,2
Всего Total	24	100

Патологические переломы диагностированы в 12 (63,1 %) случаях, что являлось одним из основных показаний к хирургическому вмешательству по поводу КМ РП до проведения лекарственного противоопухолевого лечения. Угроза патологического перелома отмечена в 5 (26,3 %) случаях. Болевой синдром — у подавляющего большинства пациентов (у 17 (89,5 %)).

У всех 19 пациентов удалены костные метастатические очаги с паллиативной циторедуктивной целью в связи с симптомными КМ. В табл. 3 представлен спектр выполненных онкоортопедических операций больным РП с КМ, получившим иммунотерапию по схеме ниволумаб с ипилимумабом.

Деятнадцать пациентам выполнено 24 циторедуктивные операции в составе комбинированного лечения по поводу симптомных костных метастатических очагов. Большее количество операций связано с тем, что 4 (21,0 %) пациентам выполнили по 2 операции по поводу нескольких метастатических очагов в различных отделах скелета с целью максимально возможной циторедукции, а также устранения клинических симптомов, вызывающих ухудшение качества жизни.

Статистический анализ проводили с помощью программы StatSoft Statistica 12. ВБП рассчитывали от даты начала лечения КМ РП до даты первичного

прогрессирования. ОВ рассчитывали от даты начала лечения КМ РП до даты смерти или даты последнего контрольного приема для цензурированных пациентов. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера.

Результаты

Выполнен анализ ВБП и ОВ больных с КМ РП. Кривые ВБП и ОВ больных с КМ РП, получавших комбинированное лечение, представлены на рис. 1.

Медиана ВБП составила 6 мес (интерквартильный размах (ИКР) 4–10 мес; min–max: 3–55 мес). Однолетняя ВБП – 13 %.

Медиана ОВ составила 13,0 мес (ИКР 10,5–18,0 мес; min–max: 5,0–55,0 мес). Однолетняя ОВ – 60 %, 2-летняя – 42 %; 3-летняя – 29 %.

Пациентов с КМ РП дополнительно стратифицировали на группы прогноза по шкале MDC: 1-я группа ($n = 13$; 68,4 %) – пациенты с промежуточным прогнозом; 2-я группа ($n = 6$; 31,6 %) – пациенты с неблагоприятным прогнозом. Проведен подгрупповой анализ ВБП и ОВ в стратифицированных группах больных. Кривые ВБП и ОВ пациентов в зависимости от группы прогноза по шкале IMDC представлены на рис. 2.

Медиана ВБП в группе промежуточного прогноза составила 9 мес (ИКР 5–12 мес; min–max: 4–55 мес);

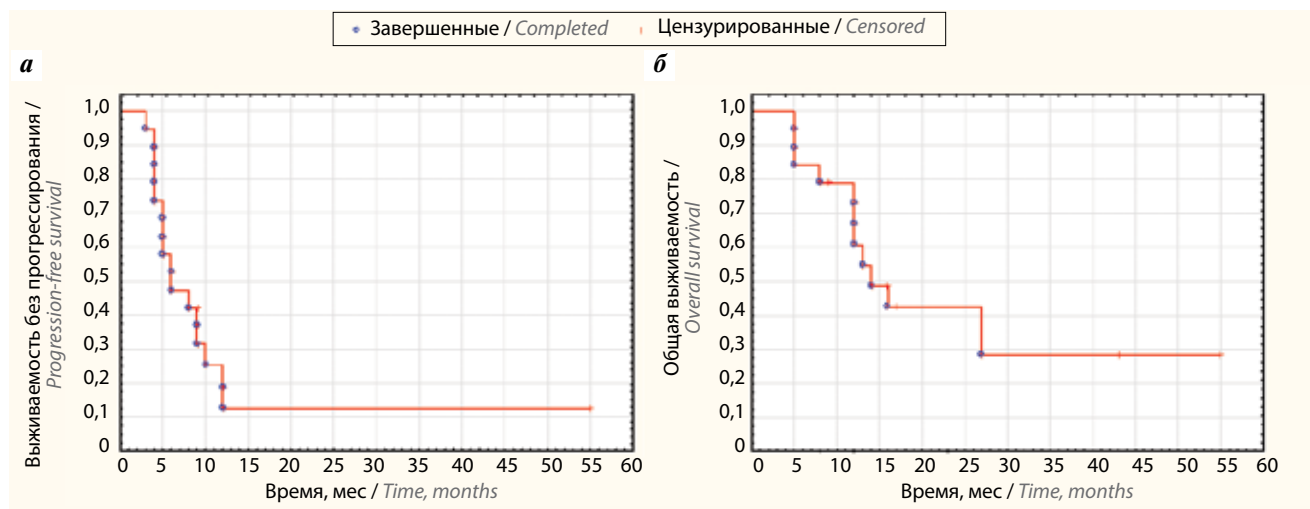


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования (а) и общая выживаемость (б) больных с костными метастазами рака почки
Fig. 1. Progression-free survival (a) and overall survival (b) in patients with renal cancer bone metastases

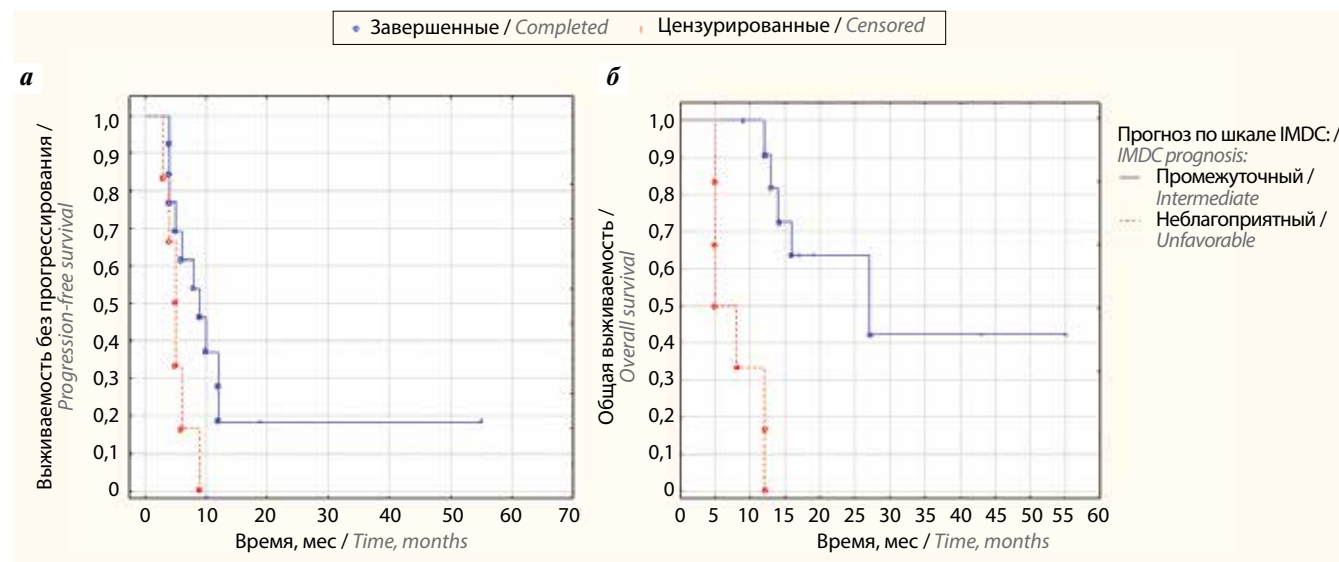


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования (а) и общая выживаемость (б) больных с костными метастазами рака почки в зависимости от группы прогноза по шкале IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium)
Fig. 2. Progression-free survival (a) and overall survival (b) in patients with renal cancer bone metastases depending on prognosis group per the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)

в группе неблагоприятного прогноза — 5 мес (ИКР 4–6 мес; min–max: 4–6 мес). Группа прогноза по шкале IMDC не оказывала статистически значимого влияния на ВБП, но при этом наблюдалась тенденция к более продолжительной медиане ВБП в группе промежуточного прогноза, она оказалась выше на 4 мес, чем в группе неблагоприятного прогноза (*log-rank*, $p = 0,073$).

Медиана ОВ в группе промежуточного прогноза составила 16 мес (ИКР 13–19 мес; min–max: 9–55 мес); в группе неблагоприятного прогноза — 6,5 мес (ИКР 5,0–12,0 мес; min–max: 5,0–12,0 мес). Следует отметить, что группа прогноза по шкале IMDC оказывала статистически значимое влияние на ОВ, при этом медиана ОВ в группе промежуточного прогноза оказалась выше на 9,5 мес, чем в группе неблагоприятного прогноза (*log-rank*, $p = 0,002$).

Также проанализирована выживаемость пациентов (ВБП и ОВ) в зависимости от известных факторов прогноза (табл. 4).

В результате анализа выявлено, что наличие метастазов РП не только в костях, но и в легких, а также в лимфатических узлах оказывает статистически значимое влияние на ОВ. Медиана ОВ пациентов с сочетанным метастатическим поражением костей и легких составила 9,0 мес, без метастазов в легких — 16,5 мес (*log-rank*, $p = 0,004$). Медиана ОВ пациентов с поражением костей и лимфатических узлов — 12,0 мес,

без метастазов в лимфатических узлах — 17,0 мес (*log-rank*, $p = 0,02$).

Медиана ОВ от момента верификации первичной опухоли почки до последней явки или смерти составила 17 мес (ИКР 12–43 мес). Медиана времени от момента верификации КМ до последней явки или смерти — 13,0 мес (ИКР 10,5–18,0 мес). Медиана длительности неoadъювантной иммунотерапии перед онкоортопедическими операциями у 5 (26,3 %) пациентов составила 7 мес (ИКР 8–10 мес; min–max: 4–8 мес). Предоперационная иммунотерапия позволила уменьшить костный метастатический очаг в объеме, перевести опухолевый процесс в резектабельный, стабилизировать опухолевый процесс. После удаления КМ РП данная группа больных продолжила получать иммунотерапию до прогрессирования. Медиана длительности комбинированной иммунотерапии в группе 14 (73,7 %) пациентов, получивших лечение после выполнения онкоортопедического пособия, составила 5 мес (ИКР 3–51 мес; min–max: 4–8 мес).

На данный момент 8 (42,1 %) из 19 пациентов живы и продолжают получать лечение, 11 (57,9 %) умерли. При оценке эффективности лечения больных с наличием измеряемых очагов использовали критерии RECIST 1.1. Контроль над заболеванием достигнут у 13 (68,4 %) больных, из них у 1 (5,3 %) — полный ответ, у 12 (63,1 %) — стабилизация опухолевого процесса. Прогрессирование заболевания как наилучший

Таблица 4. Выживаемость больных с костными метастазами рака почки в зависимости от факторов прогноза

Table 4. Survival of patients with renal cancer bone metastases depending on prognostic factors

Фактор риска Risk factor	Выживаемость без прогрессирования, мес Progression-free survival, months	<i>log-rank</i> , <i>p</i>	Общая выживаемость, мес Overall survival, months	<i>log-rank</i> , <i>p</i>
Метастазы в легких: Lung metastases:				
есть present	6,0	0,43	9,0	0,004
нет absent	7,0		16,5	
Метастазы в лимфатических узлах: Lymph node metastases:				
есть present	5,0	0,11	12,0	0,02
нет absent	10,0		17,0	
Метастазы в висцеральных органах: Visceral organ metastases:				
есть present	5,0	0,3	12,0	0,12
нет absent	7,0		14,5	

Примечание. Жирным шрифтом выделены показатели выживаемости, для которых $p < 0,05$.

Note. Survival values with $p < 0.05$ are shown in bold.

ответ зарегистрировали у 6 (31,6 %) пациентов, в связи с чем им назначили 2-ю линию противоопухолевого лечения тирозинкиназными ингибиторами 2-го поколения — кабозантинибом по 60 мг/сут перорально.

Нежелательные явления (НЯ) любой степени тяжести зарегистрировали у 15 (79,0 %) пациентов. Наиболее частыми были утомляемость (у 14 (73,6 %)), сыпь (у 5 (26,3 %)), диарея (у 4 (21,0 %)) и повышение уровня аланинаминотрансферазы (у 2 (10,5 %)). Связанные с лечением НЯ III степени тяжести зафиксировали у 2 (10,5 %) пациентов: у 1 (5,2 %) — сыпь, у 1 (5,2 %) — диарея. НЯ, приведших к отмене терапии, не было. НЯ, приведшие к изменению терапии, имели место у 1 (5,2 %) пациента. Смертельных случаев, связанных с лечением, не зафиксировано.

Обсуждение

Во многих клинических исследованиях эффективность проводимой терапии у пациентов с КМ РП ниже, чем в популяции больных с другим расположением метастатических очагов, а эффективность терапии ИКТ была недостаточной и противоречивой. В 2 недавних исследованиях КМ независимо ассоциировались со снижением ВБП у пациентов, получавших терапию ИКТ [13, 14].

Однако в нескольких исследованиях рутинной практики с применением ИКТ не выявлено статистически значимой разницы в показателях ВБП и частоте объективного ответа (ЧОО) у больных РП с КМ и без них. Медиана ВБП пациентов с КМ составила 13,8 мес, с метастазами в печени — 10,9 мес, с метастазами в легких — 16,4 мес [15–17].

Примечательно, что при подгрупповом анализе в рандомизированном клиническом исследовании CheckMate-025 ИКТ фактически увеличили ОВ пациентов с КМ с 13,8 мес в группе эверолимуса до 18,5 мес в группе ниволумаба. Отношение рисков (ОР) составило 0,72 [18].

Во всех крупных рандомизированных многоцентровых исследованиях с применением комбинации ИКТ с ингибиторами тирозинкиназ зарегистрировано увеличение ВБП, ЧОО и ОВ в общей популяции больных, однако, несмотря на то что достаточно большую долю пациентов (20–25 %) составляли больные РП с КМ, финальный подгрупповой анализ для этой группы опубликован не для всех исследований.

Влияние ИКТ на КМ РП до конца не ясно. Имеется сообщение о том, что монотерапия ниволумабом уменьшила КМ у пациента с РП после выполнения циторедуктивной нефрэктомии [19].

T. Negishi и соавт. обнаружили, что монотерапия ИКТ оказывает ограниченное лечебное воздействие на КМ, что может быть связано со снижением в них экспрессии PD-L1, в то время как при использовании лучевой терапии в сочетании с ИКТ наблюдались локаль-

ный контроль над КМ и снижение частоты осложнений, связанных со скелетными событиями [20, 21].

В целом, несмотря на то что КМ являются неблагоприятным прогностическим фактором для РП, современная иммунотерапия ИКТ дает надежду пациентам. При КМ РП терапия ИКТ в сочетании с другими методами лечения, в том числе с хирургическими, по видимому, дает лучшие результаты, чем монотерапия ИКТ. Стоит отметить, что частота обнаружения экспрессии PD-1, PD-L1 и PD-L2 в первичной опухоли почки составляет 56,6; 13,0–66,3 и 21,0 % соответственно, что, как считается, связано с метастазированием и различной дифференцировкой опухоли [22, 23]. Экспрессия ИКТ может быть различной как в каждой метастазе, так и в первичной опухоли [24]. Низкая экспрессия PD-L1 может наблюдаться в КМ по сравнению с первичной опухолью [23], что указывает на необходимость более целенаправленных стратегий иммунотерапии РП с КМ.

На конгрессе ASCO GU 2024 озвучили финальные данные 2 рандомизированных исследований (CheckMate-214 и CheckMate 9ER) с продолжительным периодом времени наблюдения в группах пациентов с наличием метастазов в легких, печени и костях. В исследовании CheckMate-214 комбинацию ипилимумаб + ниволумаб получили 98 пациентов с КМ по сравнению с 109 больными с КМ, получавшими терапию сунитинибом. Медиана ВБП пациентов с КМ в группе комбинации ипилимумаб + ниволумаб составила 8,5 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 4,5–11,0), в группе сунитиниба она оказалась продолжительнее — 9,7 мес (95 % ДИ 7,0–15,2; ОР 1,07). Медиана ОВ пациентов с КМ в группе комбинации ипилимумаб + ниволумаб составила 26,3 мес (ИКР 20,4–30,8), в группе сунитиниба — 20,0 мес (ИКР 17,5–29,2; ОР 0,82; 95 % ДИ 0,61–1,1). ЧОО в группах комбинации ипилимумаб + ниволумаб и сунитиниба оказалась также сопоставимой — 26,5 % против 28,4 %. Подгрупповой анализ продемонстрировал, что использование ИКТ при КМ не увеличивает ВБП и ОВ по сравнению с тирозинкиназными ингибиторами [25, 26]. Необходимо учитывать, что анализ выживаемости в исследовании CheckMate-214 рассчитан во всех группах прогноза по шкале IMDC, при этом пациентов с промежуточным прогнозом было 60, а с неблагоприятным прогнозом — 26 [25], тогда как в нашем исследовании не было пациентов с благоприятным прогнозом и выживаемость рассчитывали в группах промежуточного и неблагоприятного прогноза, медиана ВБП составила 6 мес, медиана ОВ — 13 мес.

Примечательно, что в клиническом рандомизированном исследовании CheckMate 9ER, оценивавшем эффективность иммунотаргетной терапии ниволумабом с тирозинкиназным ингибитором 2-го поколения кабозантинибом в подгруппах больных с наличием

метастазов в легких, печени и костях, продемонстрировано статистически значимое увеличение как ЧОО, так и ВБП и ОВ для всех подгрупп больных. Медиана ВБП пациентов с КМ РП, получивших комбинацию ниволумаба с кабозантинибом ($n = 79$), оказалась статистически значимо (ОР 0,45; 95 % ДИ 0,30–0,66) продолжительнее по сравнению с таковой у пациентов, получавших сунитиниб ($n = 73$), – 13,8 мес (95 % ДИ 8,3–20,1) и 4,4 мес (95 % ДИ 3,8–8,2) соответственно. Медиана ОВ пациентов с КМ РП, получивших комбинацию ниволумаба с кабозантинибом, оказалась статистически значимо (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,38–0,84) продолжительнее на 14 мес и составила 34,8 мес (95 % ДИ 21,4–не достигнута), а в группе сунитиниба – 20,7 мес (95 % ДИ 12,5–25,7). ЧОО также оказалась значимо выше в 5 раз в группе комбинированного лечения ниволумабом с кабозантинибом (49,4 %) по сравнению с сунитинибом (9,6 %) [26].

Характеристики пациентов, имеющих КМ РП, в повседневной клинической практике разнообразны. Поэтому, помимо описаний отдельно взятых клинических случаев, различные рандомизированные и ретроспективные клинические исследования, основанные на реальной клинической практике, не могут обеспечить однородность групп и строгий отбор пациентов, а также стандартизацию методов исследования и лечения.

В проанализированных нами клинических исследованиях оценка эффективности лечения ИКТ у пациентов с КМ РП ограничивалась такими показателями, как ВБП, ОВ и ЧОО. Нет необходимых данных, таких как влияние комбинированного лечения, количество КМ, их характер и локализация, а также прогрессирование и стабилизация КМ на фоне лечения, наличие симптомов, включая боль, нарушение опороспособности конечности, нейрогенные расстройства, нарушение функции тазовых органов и др. Непоследовательные стандарты и недостатки в критериях оценки влияют на сравнение результатов исследований, а также не позволяют сделать выводы о том, является ли костное метастазирование фактором неблагоприятного прогноза РП при лечении ИКТ. На эффективность использования ИКТ могут влиять многие факторы, такие как расположение, характер, количество КМ и клинические симптомы. Удаление первичной опухоли, а также применение ингибиторов RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) или других остеомодифицирующих агентов также приводят к различным результатам. Мы сможем получить более цен-

ные выводы, если включим в оценочные показатели информацию об удалении первичной опухоли почки, полноценные характеристики КМ и наличие метастазов в других органах и системах. Целенаправленные исследования будут более полезными для выработки рекомендаций по использованию ИКТ у пациентов с КМ, которые диагностировали после удаления первичной опухоли или до постановки первичного диагноза.

Заключение

В нашей работе, основанной на ретроспективном анализе данных 19 больных с метастазами РП в костях, получавших комбинированное лечение – системную лекарственную терапию по схеме ниволумаб с ипилимумабом, паллиативное удаление симптомных КМ вместе с первичной опухолью у части больных обеспечило снижение выраженности симптомов, ассоциированных со скелетными осложнениями. Медиана ВБП составила 6 мес, а медиана ОВ – 13 мес. Контроль над заболеванием достигнут у 13 (68,4 %) больных. Неоадьювантная иммунотерапия уменьшила объем КМ РП, способствовала переводу опухолевого процесса в резектабельный, стабилизировала опухолевый процесс, что позволило выполнить онкоортопедические пособия с соблюдением принципов абластики и последующим проведением данного противоопухолевого лечения. Назначение высокоэффективной комбинированной иммунотерапии с благоприятным профилем безопасности позволило пациентам начать лекарственную противоопухолевую терапию в ближайшие сроки после удаления КМ РП. Несмотря на небольшое число пациентов в данном анализе, наши результаты указывают на то, что в широкой клинической практике проведение современной иммунотерапии в комбинации с циторедуктивными операциями по поводу костных метастатических очагов приносит клиническую пользу пациентам с КМ РП, значительно улучшая качество их жизни, а также влияет на показатели ВБП и ОВ.

Полученные нами результаты требуют подтверждения в более широких проспективных рандомизированных исследованиях. Поиск новых биомаркеров, позволяющих предсказать терапевтические результаты комбинированной терапии ИКТ КМ, даст возможность скорректировать практические рекомендации по целесообразности времени назначения комбинированной терапии с ИКТ до или после операции у больных мРП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с.
 Malignant tumors in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2023. 275 p. (In Russ.).
2. Волкова М.И., Носов Д.А., Алексеев Б.Я. Что изменилось в клинических и практических рекомендациях по лечению онкоурологических заболеваний: почечно-клеточный рак. Современная онкология 2023;25(2):151–4.
 DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202104
 Volkova M.I., Nosov D.A., Alekseev B.Ya. Updates in urologic oncology guidelines: renal cell carcinoma. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2023;25(2):151–4. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202104
3. Дьяков И.Н., Зырянов С.К. Клинико-экономический анализ 1-й и 2-й линий таргетной терапии распространенного почечно-клеточного рака. Онкоурология 2016;12(4):43–51.
 DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-43-51
 D'yakov I.N., Zyryanov S.K. Clinical and economic analysis of the 1st and 2nd target lines. Onkourologiya = Cancer Urology 2016;12(4):43–51. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-43-51
4. Носов Д.А., Ворошилова Е.А., Саяпина М.С. Современное представление об алгоритме лекарственного лечения и оптимальной последовательности использования таргетных препаратов. Онкоурология 2014;(3):12–21.
 DOI: 10.17650/1726-9776-2014-10-3-12-21
 Nosov D.A., Voroshilova E.A., Sayapina M.S. Current idea of an algorithm for drug treatment and optimal succession of using targeted drugs. Onkourologiya = Cancer Urology 2014;(3):12–21. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2014-10-3-12-21
5. Клинические рекомендации Минздрава России. Рак паренхимы почки. Доступно по: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines-update>
 Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Cancer of the parenchyma of the kidney. Available at: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines-update> (In Russ.).
6. Коротяева А.А., Апанович Н.В., Брага Э.А. и др. Современные достижения в иммунотерапии рака почки. Онкоурология 2019;15(4):30–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-30-38
 Korotaeva A.A., Apanovich N.V., Braga E.A. et al. Current advances in kidney cancer immunotherapy. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(4):30–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-30-38
7. Алексеев Б.Я., Шевчук И.М. Комбинация ниволумаба и ипилимумаба при лечении распространенного почечно-клеточно-го рака. Реалии и перспективы. Онкоурология 2020;16(3):38–52. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-38-52
 Alekseev B.Ya., Shevchuk I.M. Combination of nivolumab and ipilimumab in the treatment of disseminated renal cell carcinoma. Realities and prospects. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(3):38–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-38-52
8. Brozovich A., Garmezzy B., Pan T. et al. All bone metastases are not created equal: Revisiting treatment resistance in renal cell carcinoma. J Bone Oncol 2021;31:100399.
 DOI: 10.1016/j.jbo.2021.100399
9. McKay R.R., Kroeger N., Xie W. et al. Impact of bone and liver metastases on patients with renal cell carcinoma treated with targeted therapy. Eur Urol 2014;65(3):577–84.
 DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.012
10. Liu C., Wang M., Xu C. et al. Immune checkpoint inhibitor therapy for bone metastases: specific microenvironment and current situation. J Immunol Res 2021;2021:8970173.
 DOI: 10.1155/2021/8970173
11. Beuselink B., Oudard S., Rixe O. et al. Negative impact of bone metastasis on outcome in clear-cell renal cell carcinoma treated with sunitinib. Ann Oncol 2011;22(4):794–800.
 DOI: 10.1093/annonc/ndq554
12. Gambale E., Palmieri V.E., Rossi V. et al. Bone metastases in renal cell carcinoma: impact of immunotherapy on survival. Cancer Diagn Progn 2023;3(5):538–42. DOI: 10.21873/cdp.10252
13. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. et al. Five-year survival and correlates among patients with advanced melanoma, renal cell carcinoma, or non-small cell lung cancer treated with nivolumab. JAMA Oncol 2019;5(10):1411–20. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.2187
14. Di Nunno V., Mollica V., Schiavina R. et al. Improving IMDC prognostic prediction through evaluation of initial site of metastasis in patients with metastatic renal cell carcinoma. Clin Genit Cancer 2020;18(2):e83–90. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.08.007
15. De Giorgi U., Carteni G., Giannarelli D. et al. Safety and efficacy of nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: real-world results from an expanded access programme. BJU Int 2019;123(1):98–105. DOI: 10.1111/bju.14461
16. Ishihara H., Takagi T., Kondo T. et al. Assessing improvements in metastatic renal cell carcinoma systemic treatments from the pre-cytokine to the immune checkpoint inhibitor eras: a retrospective analysis of real-world data. Jap J Clin Oncol 2021;51(5):793–801. DOI: 10.1093/jjco/hyaa232
17. José J.F., Jose M., Silverio R. et al. Eastern Spanish experience with nivolumab in metastatic renal cell carcinoma. Clin Translat Oncol 2020;22(9):1517–23. DOI: 10.1007/s12094-020-02288-9
18. Escudier B., Sharma P., McDermott D.F. et al. CheckMate 025 randomized phase 3 study: outcomes by key baseline factors and prior therapy for nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Eur Urol 2017;72(6):962–71.
 DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.010
19. Vuyyala S., Gandhi S., Kuechle J.B., George S. Complete remission of bone metastases in renal cell carcinoma with nivolumab. Cureus 2019;11(8):e5531. DOI: 10.7759/cureus.5531
20. Negishi T., Furubayashi N., Takamatsu D. et al. Radiographical efficacy of systemic treatment for bone metastasis from renal cell carcinoma. Oncol Lett 2020;20(5). DOI: 10.3892/ol.2020.12130
21. Negishi T., Furubayashi N., Nakagawa T. et al. Site-specific response to nivolumab in renal cell carcinoma. Anticancer Res 2021;41(3):1539–45. DOI: 10.21873/anticancer.14913
22. Callea M., Albiges L., Gupta M. et al. Differential expression of PD-L1 between primary and metastatic sites in clear-cell renal cell carcinoma. Cancer Immunol Res 2015;3(10):1158–64.
 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0043
23. Zhang X., Yin X., Zhang H. et al. Differential expressions of PD-1, PD-L1 and PD-L2 between primary and metastatic sites in renal cell carcinoma. BMC Cancer 2019;19(1).
 DOI: 10.1186/s12885-019-5578-4
24. Giraldo N.A., Becht E., Pagès F. et al. Orchestration and prognostic significance of immune checkpoints in the microenvironment of primary and metastatic renal cell cancer. Clin Cancer Res 2015;21(13):3031–40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2926
25. Tannir N.M. ASCO GU 2024: nivolumab plus ipilimumab vs sunitinib for first-line treatment of advanced RCC: long-term follow-up data from the phase 3 CheckMate-214 trial. Available at: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2024/asco-gu-2024-kidney-cancer/149435-asco-gu-2024-nivolumab-plus-ipilimumab-vs-sunitinib-for-first-line-treatment-of-advanced-rcclong-term-follow-up-data-from-the-phase-3-checkmate-214-trial.html>
26. Bourlon M.T. ASCO GU 2024: nivolumab plus cabozantinib vs sunitinib for previously untreated advanced RCC:

results from 55-month follow-up of the CheckMate 9ER trial.
Available at: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2024/asco-gu-2024-kidney-cancer/149434-asco-gu-2024->

[nivolumab-plus-cabozantinib-vs-sunitinib-for-previously-untreated-advanced-rcc-results-from-55-month-follow-up-of-the-checkmate-9er-trial.html](https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2024/asco-gu-2024-kidney-cancer/149434-asco-gu-2024-nivolumab-plus-cabozantinib-vs-sunitinib-for-previously-untreated-advanced-rcc-results-from-55-month-follow-up-of-the-checkmate-9er-trial.html)

Вклад авторов

С.В. Кострицкий: сбор материала, анализ полученных данных, получение данных для анализа, написание текста статьи;
В.И. Широкоград: разработка дизайна исследования, сбор материала, редактирование текста статьи;
Д.В. Семенов: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
А.С. Калпинский: написание и редактирование текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
П.В. Кононец: написание и редактирование текста статьи.

Authors' contributions

S.V. Kostritskiy: material collection, analysis of the obtained data, obtaining data for analysis, article writing;
V.I. Shirokorad: developing the research design, material collection, article editing;
D.V. Semenov: analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;
A.S. Kalpinskiy: article writing and editing, reviewing of publications of the article's theme;
P.V. Kononets: article writing and editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Кострицкий / S.V. Kostritskiy: <https://orcid.org/0000-0003-4494-1489>
В.И. Широкоград / V.I. Shirokorad: <https://orcid.org/0000-0003-4109-6451>
Д.В. Семенов / D.V. Semenov: <https://orcid.org/0000-0002-4335-8446>
А.С. Калпинский / A.S. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>
П.В. Кононец / P.V. Kononets: <https://orcid.org/0000-0003-4744-6141>

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 ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department.

Статья поступила: 17.07.2024. Принята к публикации: 30.07.2024. Опубликовано онлайн: 12.08.2024.

Article submitted: 17.07.2024. Accepted for publication: 30.07.2024. Published online: 12.08.2024.