

Комбинация ленватиниба с пембролизумабом при метастатическом почечно-клеточном раке: опыт Республики Башкортостан

К.В. Меньшиков^{1,2}, Д.О. Липатов², А.Ф. Насретдинов¹, Ш.И. Мусин¹, Н.И. Султанбаева¹, И.А. Меньшикова², А.В. Султанбаев^{1,2}, А.А. Измайлов¹, Ш.Н. Галимов², А.Ш. Резяпова²

¹ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450054 Уфа, пр-кт Октября, 73/1;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Константин Викторович Меньшиков kmenshikov80@bk.ru

Введение. Комбинация ленватиниба с пембролизумабом продемонстрировала статистически значимые и клинически важные улучшения показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП), общей выживаемости (ОВ) и частоты объективного ответа по сравнению с сунитинибом.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность комбинации ленватиниба с пембролизумабом у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в реальной клинической практике в Республиканском клиническом онкологическом диспансере (Уфа).

Материалы и методы. В исследование были включены 24 пациента (20 мужчин и 4 женщины) со светлоклеточным почечно-клеточным раком. Включались пациенты со статусом по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака) 0–3 балла, любым статусом по шкале Карновского, без определения экспрессии PD-L1 в опухоли. Срок наблюдения – 24 мес.

Результаты. Частота объективного ответа составила 68 %, что сопоставимо с показателем в исследовании CLEAR, равным 72 %. Показатель 6-месячной ВБП составил 82 %, 12-месячной ВБП – 70 %; 6-месячной ОВ – 91,2 %, 12-месячной ОВ – 83,4 %. Медиана ВБП и ОВ не были достигнуты. Новых сведений о безопасности комбинации ленватиниба с пембролизумабом не получено. Нежелательными явлениями III степени и выше были артериальная гипертензия и гепатотоксичность.

Заключение. Комбинация ленватиниба с пембролизумабом в реальной клинической практике продемонстрировала результаты, сопоставимые с данными базового клинического исследования, несмотря на короткий период наблюдения и расширенные критерии включения.

Ключевые слова: ленватиниб, пембролизумаб, почечно-клеточный рак, реальная клиническая практика

Для цитирования: Меньшиков К.В., Липатов Д.О., Насретдинов А.Ф. и др. Комбинация ленватиниба с пембролизумабом при метастатическом почечно-клеточном раке: опыт Республики Башкортостан. Онкоурология 2024;20(2):26–34.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-26-34>

Lenvatinib and pembrolizumab combination in metastatic renal cell carcinoma: experience of the Republic of Bashkortostan

K.V. Menshikov^{1,2}, D.O. Lipatov², A.F. Nasretdinov¹, Sh.I. Musin¹, N.I. Sultanbaeva¹, I.A. Menshikova², A.V. Sultanbaev^{1,2}, A.A. Izmaylov¹, Sh.N. Galimov², A.Sh. Rezyapova²

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Oktyabrya Prospekt, Ufa 450054, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia

Contacts: Konstantin Viktorovich Menshikov kmenshikov80@bk.ru

Background. Lenvatinib and pembrolizumab combination showed statistically significant and clinically important improvements for progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and objective response rate compared to sunitinib.

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of lenvatinib and pembrolizumab combination in patients with metastatic renal cell carcinoma in clinical practice at the Republican Clinical Oncological Dispensary (Ufa).

Materials and methods. The study included 24 patients (20 men and 4 women) with clear cell renal cell carcinoma. Patients with ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) score 0–3, any Karnofsky scale status, and no detection of PD-L1 expression in the tumor were included. Follow-up period was 24 months.

Results. Objective response rate was 68 % which is consistent with the CLEAR trial value of 72 %. Six-month PFS was 82 %, 12-month PFS was 70 %; 6-month OS was 91.2 %, 12-month OS was 83.4 %. Median PFS and OS were not reached. There were no new safety signals for the lenvatinib and pembrolizumab combination. Grade III adverse events were arterial hypertension and hepatotoxicity.

Conclusion. In real clinical practice, lenvatinib and pembrolizumab combination showed results consistent with the data of the basic clinical trial despite short follow-up and expanded inclusion criteria.

Keywords: lenvatinib, pembrolizumab, renal cell carcinoma, real clinical practice

For citation: Menshikov K.V., Lipatov D.O., Nasretidinov A.F. et al. Lenvatinib and pembrolizumab combination in metastatic renal cell carcinoma: experience of the Republic of Bashkortostan. *Onkourologiya* = Cancer Urology 2024;20(2):26–34. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-26-34>

Введение

В последние годы почечно-клеточный рак (ПКР) стал одним из часто встречающихся онкологических заболеваний в промышленно развитых странах. Примерно 4 % всех новых случаев рака в США в 2021 г., 3,2 % в Европе в 2020 г. и 4 % в России в 2017 г. приходились на этот тип рака. Светлоклеточный вариант является наиболее распространенной формой данного заболевания. Около трети случаев ПКР диагностируются при генерализованном процессе, при котором 5-летняя выживаемость остается низкой [1–10]. Смертность от ПКР представлена на рис. 1.

Парадигма лечения метастатического ПКР в прошлом значительно изменилась в последнее время. До 2005 г. варианты лечения пациентов с метастатическим ПКР в основном были ограничены терапией на основе цитокинов, включая интерферон и интерлейкин 2. С учетом прогресса в понимании патогенеза ПКР препараты, нацеленные на фактор роста эндотелия сосудов, появились в клинической практике в 2005 г. и оставались стандартом терапии 1-й линии до 2018 г. В настоящее время дублеты на основе ингибиторов иммунных контрольных точек значительно увеличивают выживаемость пациентов с метастатическим ПКР.

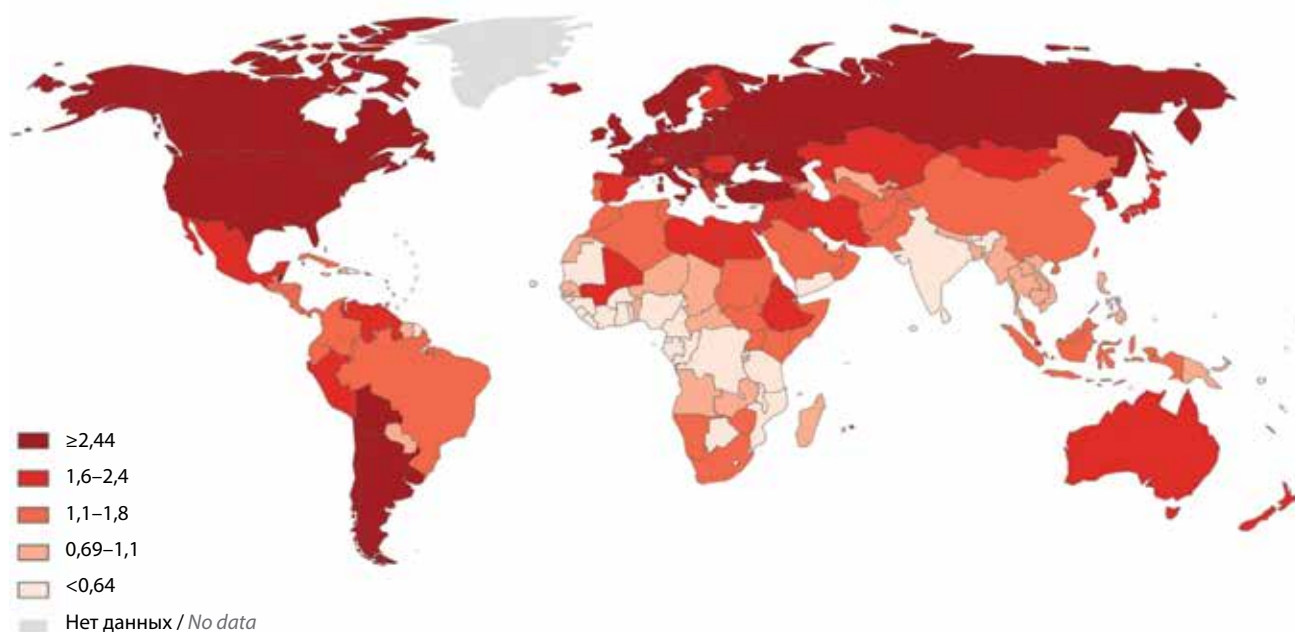


Рис. 1. Мировые показатели смертности от почечно-клеточного рака для обоих полов на 100 тыс. населения (адаптировано из [7])
Fig. 1. Worldwide mortality due to renal cell carcinoma in both sexes per 100,000 population (adapted from [7])

Ингибиторы рецепторов тирозинкиназы показали свою эффективность в лечении метастатического ПКР, однако проблема развития устойчивости к лечению по-прежнему остается актуальной. В связи с этим новые комбинации лекарственных препаратов, иммунных контрольных точек обеспечивают более эффективное лечение по сравнению с традиционными методами [11–21].

Ленватиниб, являющийся ингибитором тирозинкиназы, показал свою эффективность в качестве одиночного средства и в сочетании с эверолимусом у пациентов с распространенным ПКР после предшествующей антиангиогенной терапии. Также пембролизумаб, который является ингибитором PD-1, продемонстрировал эффективность как в монотерапии, так и в сочетании с ленватинибом для лечения ПКР [22–28].

Сочетание ленватиниба с пембролизумабом продемонстрировало статистически значимые и клинически важные улучшения в отношении показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП), общей выживаемости (ОВ) и частоты объективного ответа на лечение по сравнению с сунитинибом [29–32].

В исследовании III фазы CLEAR (исследование 307/KEYNOTE-581) изучалась эффективность комбинаций ленватиниба с эверолимусом и ленватиниба с пембролизумабом в сравнении с сунитинибом в качестве 1-й линии лечения у пациентов с прогрессирующим ПКР.

Комбинация ленватиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом показала статистически и клинически значимое улучшение в отношении ВПБ, ОВ и частоты объективного ответа. Медиана ВБП в группе ленватиниба с пембролизумабом составила 23,9 мес по сравнению с 9,2 мес в группе сунитиниба (отношение рисков (ОР) 0,47; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,38–0,57). Частота объективного ответа была выше в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом по сравнению с группой сунитиниба: 71 % против 36,1 %. Увеличение ОВ при применении ленватиниба в сочетании с пембролизумабом наблюдалось у пациентов группы промежуточного/неблагоприятного прогноза по критериям MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Мемориальный онкологический центр им. Слоуна–Кеттеринга) (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,60–0,99), а также у пациентов группы промежуточного/неблагоприятного прогноза по шкале IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки) (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,57–0,96). Средняя продолжительность лечения в группе ленватиниба с пембролизумабом составила 17 мес по сравнению с 7,8 мес в группе сунитиниба.

В данное исследование включались пациенты со светлоклеточным ПКР, не получавшие ранее лечение, со статусом по шкале ECOG (Eastern Cooperative

Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака) 0–1 балл, функциональным статусом по шкале Карновского ≥ 70 , независимо от статуса экспрессии PD-L1 в опухоли [33].

Однако в реальной клинической практике группы пациентов с прогрессирующим ПКР значительно шире и не всегда соответствуют данным критериям.

В Республиканском клиническом онкологическом диспансере (г. Уфа) было проведено одноцентровое исследование применения комбинации ленватиниба с пембролизумабом для лечения ПКР в реальной клинической практике.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность комбинации ленватиниба с пембролизумабом у пациентов с метастатическим ПКР в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В рамках ретроспективного исследования были отобраны 24 пациента (20 мужчин и 4 женщины) с ПКР, которые получали терапию комбинацией ленватиниба с пембролизумабом в Республиканском клиническом онкологическом диспансере. Средний возраст пациентов составил 59,63 года.

В исследование включали пациентов с любым подтипом ПКР, любой линией терапии, со статусом по шкале ECOG 0–3 балла, любым функциональным статусом по шкале Карновского и без определения экспрессии PD-L1 в опухоли.

В ходе исследования были оценены ОВ и ВБП.

Для оценки эффективности терапии использовали стандартные критерии RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), основанные на данных, полученных с помощью компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии после 3-го и 6-го курсов лечения.

Статистический анализ выполняли с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics версии 26.0. Для проверки нормальности распределения данных применяли критерии Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Анализ выживаемости проведен по методу Каплана–Майера. Модели пропорциональных рисков Кокса использовали для оценки связи потенциальных предикторов с ОВ и ВБП. Период ВБП определяли как время от манифестации метастатической болезни до первого прогрессирования заболевания.

Результаты

Большинство пациентов имели светлоклеточный ПКР и 1 пациент – ПКР с саркоматоидным компонентом. Отдаленные метастазы имели 16 (66,67 %) пациентов: в 1 области – 15 (62,5 %), в 2 областях – 4 (16,6 %), в 3 областях – 3 (12,5 %), в 4 областях – 1 (4,17 %). Чаще всего поражались лимфатические узлы (50 %) и легкие (54 %), также метастазы обнаруживались

Таблица 1. Характеристика пациентов (n = 24)

Table 1. Patient characteristics (n = 24)

Показатель Characteristic	Значение Value
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	58 (53–63)
Возраст 65 лет и старше, % Age 65 years and older, %	37
Мужчины, % Men, %	83
Европеоидная раса, % Caucasian race, %	100
Статус по шкале Карновского, %: Karnofsky status, %:	
70–80	100
80–100	0
Прогноз по IMDC, %: IMDC prognosis, %:	
благоприятный favorable	0
промежуточный intermediate	67
неблагоприятный poor	33
Зоны метастазирования, n (%): Metastasis locations, n (%):	
легкие lungs	13 (54)
лимфатические узлы lymph nodes	12 (50)
кости bones	7 (12,5)

Примечание. IMDC – Международный консорциум по лечению метастатического рака почки.

Note. IMDC – International Metastatic RCC Database Consortium.

в печени (12,5 %), костях (12,5 %), головном мозге (4,17 %), у 2 (8,33 %) пациентов встречался канцероматоз брюшины. По шкале прогноза IMDC распределение пациентов было следующим: 16 (66,67 %) имели промежуточный прогноз, 8 (33,33 %) – неблагоприятный (табл. 1).

Нефрэктомия или резекцию почки перенесли 17 (71 %) пациентов, 7 (29 %) пациентов не получали оперативного лечения. У 17 (70,8 %) пациентов комбинация ленватиниба с пембролизумабом являлась 1-й линией терапии, у 5 (20,8 %) – 2-й, у 1 (4,17 %) – 3-й и еще у 1 (4,17 %) – 4-й.

Нежелательные явления в этом исследовании включали утомляемость, кожную токсичность, тошноту, диарею, артериальную гипертензию, повышение уровня креатинина, гепатотоксичность (повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) и дисфонию. Нежелательными явле-

ниями III степени и выше были артериальная гипертензия и гепатотоксичность. Нежелательных явлений V степени не зарегистрировано (табл. 2).

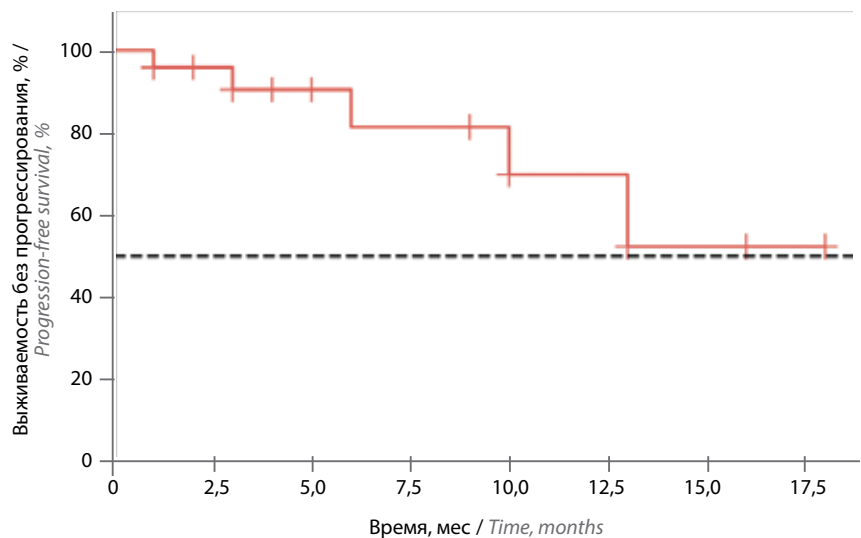
Следует отметить, что редукция дозы потребовалась 7 (29 %) пациентам, терапия была отменена у 1 (4,17 %) пациента в связи с некупируемой артериальной гипертензией.

Частота объективного ответа, ВБП и ОВ при применении ленватиниба с пембролизумабом. Частота объективного ответа составила 68 %, что сопоставимо с показателем в исследовании CLEAR, равным 72 %. Показатель 6-месячной ВБП составил 82 %, 12-месячной ВБП – 70 %; 6-месячной ОВ – 91,2 %, 12-месячной ОВ – 83,4 %. Медианы ВБП и ОВ не были достигнуты (рис. 2, 3).

Анализ ОВ в зависимости от линии терапии показал, что медиана ОВ в группе 1-й линии не была достигнута, медиана ОВ в группе последующих линий

Таблица 2. Нежелательные явления, n (%)
Table 2. Adverse events, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	I–II степень Grade I–II	≥III степени Grade ≥III
Слабость Fatigue	4 (16,7)	1 (4)
Кожная токсичность Skin toxicity	2 (8)	0
Тошнота Nausea	1 (4)	0
Диарея Diarrhea	2 (8)	0
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	4 (16,7)	2 (8)
Повышение уровня креатинина Elevated creatinine	7 (29)	0
Гепатотоксичность (повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспартат-аминотрансферазы) Hepatotoxicity (elevated alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase)	3 (12,5)	1 (4)
Дисфония Dysphonia	1 (4)	0



Число наблюдений / Number of observations	24	18	10	9	4	4	2	1
Цензурированные / Censored	0	5	12	12	16	16	17	18
Число событий / Number of events	0	1	2	3	4	4	5	5

Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования
Fig. 2. Progression-free survival

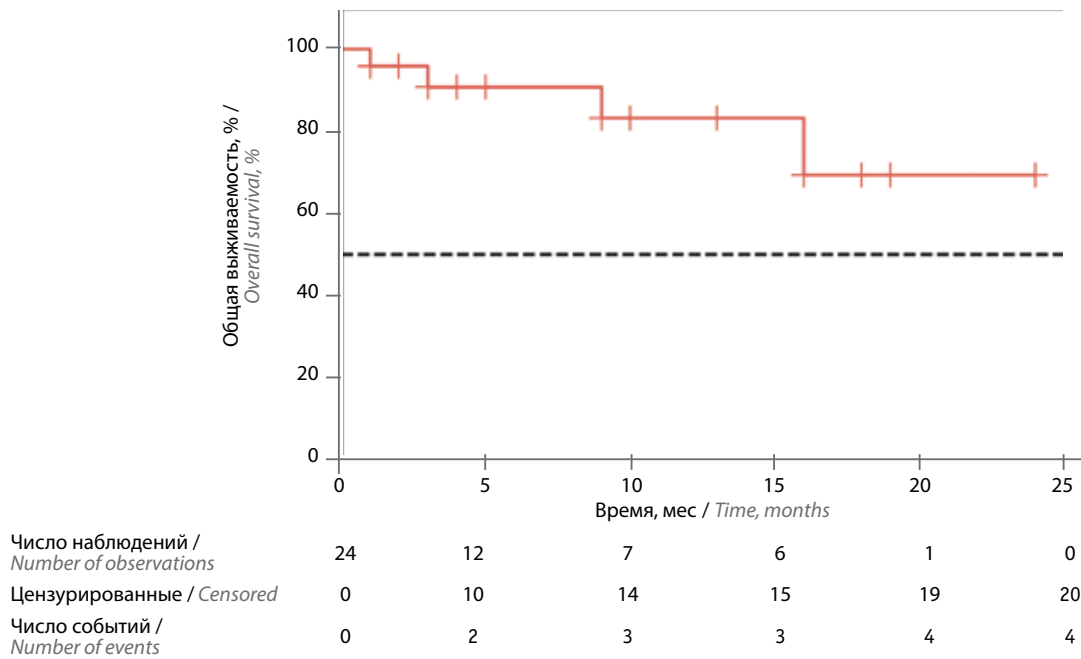


Рис. 3. Общая выживаемость
Fig. 3. Overall survival

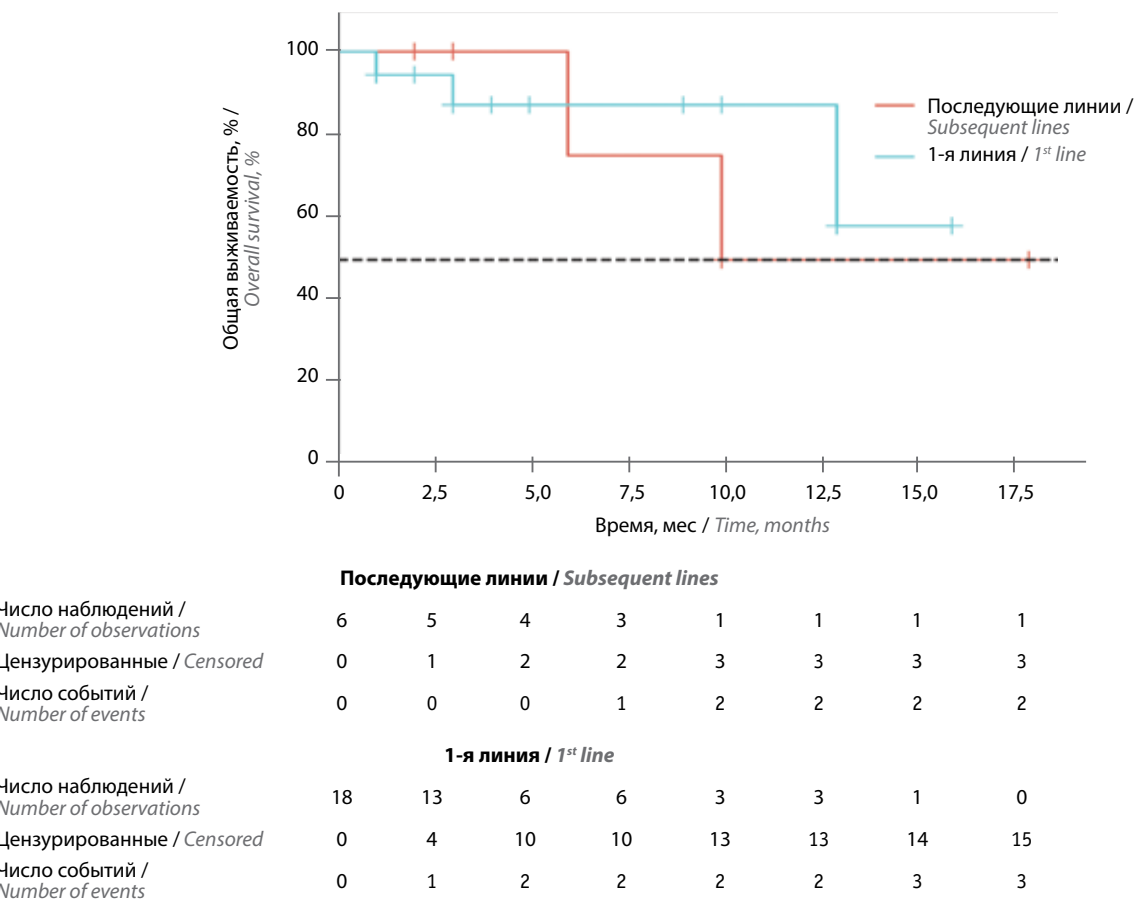
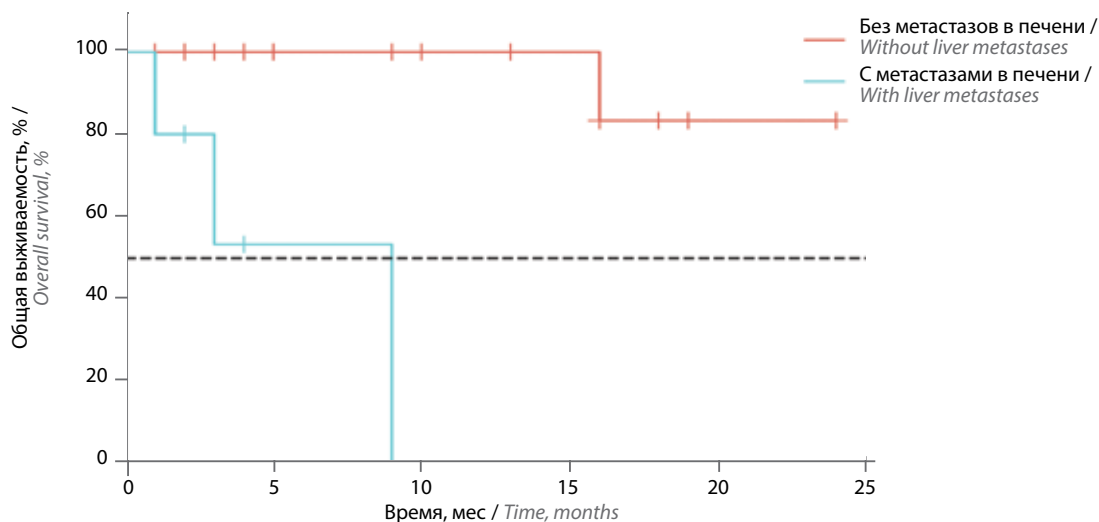


Рис. 4. Общая выживаемость в зависимости от линии терапии
Fig. 4. Overall survival depending on therapy line



Без метастазов в печени / Without liver metastases

Число наблюдений / Number of observations	19	11	7	6	1	0
Цензурированные / Censored	0	8	12	13	17	18
Число событий / Number of events	0	0	0	0	1	1

С метастазами в печени / With liver metastases

Число наблюдений / Number of observations	5	1	0	0	0	0
Цензурированные / Censored	0	2	2	2	2	2
Число событий / Number of events	0	2	3	3	3	3

Рис. 5. Общая выживаемость в зависимости от наличия метастатического поражения печени
Fig. 5. Overall survival depending on the presence of metastatic lesions in the liver

составила 10 мес (95 % ДИ 6—не достигнута). Различия статистически незначимы (рис. 4).

Анализ ОВ в зависимости от наличия метастатического поражения печени показал, что медиана срока дожития в группе пациентов без метастазов в печени не была достигнута, медиана срока дожития в группе метастазов в печени составила 9 мес от начала наблюдения (95 % ДИ 1,00—9,00) (рис. 5).

Заключение

Комбинация ленватиниба с пембролизумабом в терапии распространенного ПКР демонстрирует быстрый и продолжительный ответ на лечение. В насто-

ящем исследовании в реальной клинической практике медианы ОВ и ВБП не были достигнуты из-за небольшой выборки пациентов и короткого времени наблюдения (24 мес). Анализируя полученные результаты, можно предположить, что они будут сопоставимы с данными регистрационного клинического исследования. Медиана ОВ в базовом клиническом исследовании была достигнута (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,63—0,99). Требуется дальнейшее наблюдение за больными и расширение выборки для достижения статистически значимого соответствия результатов реальной клинической практики с данными рандомизированного контролируемого исследования III фазы CLEAR.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Miller K.D., Goding Sauer A., Ortiz A.P. et al. Cancer statistics for hispanics/latinos, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):425–45. DOI: 10.3322/caac.21494
2. Hsieh J.J., Purdue M.P., Signoretti S. et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3(1):1–19. DOI: 10.1038/nrdp.2017.9
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. 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. DOI: 10.3322/caac.21492
4. Ljungberg B., Campbell S.C., Cho H.Y. et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60(4):615–21. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.049
5. Kane C.J., Mallin K., Ritchey J. et al. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2008;113(1):78–83. DOI: 10.1002/cncr.23518
6. Rossi S.H., Klatte T., Usher-Smith J., Stewart G.D. Epidemiology and screening for renal cancer. *World J Urol* 2018;36(9):1341–53. DOI: 10.1007/s00345-018-2286-7
7. Capitanio U., Bensalah K., Bex A. et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2019;75(1):74–84. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.036
8. Medina-Rico M., Ramos H.L., Lobo M. et al. Epidemiology of renal cancer in developing countries: Review of the literature. *Can Urol Assoc J* 2018;12(3):E154. DOI: 10.5489/cuaj.4464
9. Vasudev N.S., Wilson M., Stewart G.D. et al. Challenges of early renal cancer detection: symptom patterns and incidental diagnosis rate in a multicentre prospective UK cohort of patients presenting with suspected renal cancer. *BMJ Open* 2020;10(5):e035938. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-035938
10. Pavlakis G.M., Sakorafas G.H., Anagnostopoulos G.K. Intestinal metastases from renal cell carcinoma: a rare cause of intestinal obstruction and bleeding. *Mt Sinai J Med* 2004;71(2):127–30.
11. Speed J.M., Trinh Q.D., Choueiri T.K., Sun M. Recurrence in localized renal cell carcinoma: a systematic review of contemporary data. *Curr Urol Rep* 2017;18(2):15. DOI: 10.1007/s11934-017-0661-3
12. Terrone C., Cracco C., Porpiglia F. et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006;49:324–31. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.11.014
13. Tsui K.H., Shvarts O., Smith R.B. et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000;163(4):1090–5 quiz 1295. DOI: 10.1016/s0022-5347(05)67699-9
14. Wang L.L., Saidian A., Pan E. et al. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma: are we ready for prime time? *Kidney Cancer* 2023;7:1–11.
15. Mir M.C., Derweesh I., Porpiglia F. et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical T1b and T2 renal tumors: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2017;71(4):606–17. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.060
16. Dhanji S., Wang L., Liu F. et al. Recent advances in the management of localized and locally advanced renal cell carcinoma: a narrative review. *Res Rep Urol* 2023;15:99–108. DOI: 10.2147/RRU.S326987
17. Yim K., Aron M., Rha K.H. et al. Outcomes of robotassisted partial nephrectomy for clinical T3a renal masses: a multicenter analysis. *Eur Urol Focus* 2021;7(5):1107–14. DOI: 10.1016/j.euf.2020.10.011
18. Andrade H.S., Zargar H., Akca O. et al. Is robotic partial nephrectomy safe for T3a renal cell carcinoma? Experience of a high-volume center. *J Endourol* 2017;31(2):153–7. DOI: 10.1089/end.2016.0622
19. Campbell S.C., Clark P.E., Chang S.S. et al. Renal mass and localized renal cancer: evaluation, management, and follow-up: AUA guideline: part I. *J Urol* 2021;206(2):199–208. DOI: 10.1097/JU.0000000000001911
20. Pierorazio P.M., Johnson M.H., Patel H.D. et al. AHRQ comparative effectiveness reviews. In *Management of renal masses and localized renal cancer*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2016.
21. Pierorazio P.M., Johnson M.H., Patel H.D. et al. Management of renal masses and localized renal cancer: systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2016;196(4):989–99. DOI: 10.1016/j.juro.2016.04.081
22. Bukavina L., Bensalah K., Bray F. et al. Epidemiology of renal cell carcinoma: 2022 update. *Eur Urol* 2022;82(5):529–42. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.08.019
23. Barata P.C., Rini B.I. Treatment of renal cell carcinoma: current status and future directions. *CA Cancer J Clin* 2017;67(6):507–24. DOI: 10.3322/caac.21411
24. Attalla K., Weng S., Voss M.H., Hakimi A.A. Epidemiology, risk assessment, and biomarkers for patients with advanced renal cell carcinoma. *Urol Clin* 2020;47(3):293–303. DOI: 10.1016/j.ucl.2020.04.002
25. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA A Cancer J. Clin* 2017;67(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387
26. He Y., Luo Y., Huang L. et al. New frontiers against sorafenib resistance in renal cell carcinoma: from molecular mechanisms to predictive biomarkers. *Pharmacol Res* 2021;170:105732. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105732
27. Gong C., Ji Q., Wu M. et al. Ferroptosis in tumor immunity and therapy. *J Cell Mol Med* 2022;26(22):5565–79. DOI: 10.1111/jcmm.17529
28. Meng Y., Sun H., Li Y. et al. Targeting ferroptosis by ubiquitin system enzymes: a potential therapeutic strategy in cancer. *Int J Biol Sci* 2022;18(14):5475–88. DOI: 10.7150/ijbs.73790
29. Motzer R., Alekseev B., Rha S.Y. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:1289–300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716
30. Dudani S., de Velasco G., Wells J.C. et al. Evaluation of clear cell, papillary, and chromophobe renal cell carcinoma metastasis sites and association with survival. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2021869. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.21869
31. Wei H., Miao J., Cui J. et al. The prognosis and clinicopathological features of different distant metastases patterns in renal cell carcinoma: analysis based on the SEER database. *Sci Rep* 2021;11:17822. DOI: 10.1038/s41598-021-97365-6
32. Hahn A.W., Leblenthal J., Genovese G. et al. The significance of sarcomatoid and rhabdoid dedifferentiation in renal cell carcinoma. *Cancer Treat Res Commun* 2022;33:100640. DOI: 10.1016/j.ctarc.2022.100640
33. Grünwald V., Powles T., Eto M. et al. Phase 3 CLEAR study in patients with advanced renal cell carcinoma: outcomes in subgroups for the lenvatinib-plus-pembrolizumab and sunitinib arms. *Front Oncol* 2023 16;13:1223282. DOI: 10.3389/fonc.2023.1223282 (Erratum in: *Front Oncol* 2024;13:1343027. DOI: 10.3389/fonc.2023.1343027)

Вклад авторов

К.В. Меньшиков, А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев, А.А. Измайлов: разработка дизайна исследования;
Д.О. Липатов, Ш.Н. Галимов, А.Ш. Резяпова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
Ш.И. Мусин: написание текста статьи;
Н.И. Султанбаева, И.А. Меньшикова: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

K.V. Menshikov, A.F. Nasretdinov, A.V. Sultanbaev, A.A. Izmaylov: developing the research design;
D.O. Lipatov, Sh.N. Galimov, A.Sh. Rezyapova: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
Sh.I. Musin: article writing;
N.I. Sultanbaeva, I.A. Menshikova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.В. Меньшиков / K.V. Menshikov: <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>
Д.О. Липатов / D.O. Lipatov: <https://orcid.org/0000-0002-3193-9008>
А.Ф. Насретдинов / A.F. Nasretdinov: <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>
Ш.И. Мусин / Sh.I. Musin: <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>
Н.И. Султанбаева / N.I. Sultanbaeva: <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>
И.А. Меньшикова / I.A. Menshikova: <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>
А.В. Султанбаев / A.V. Sultanbaev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>
А.А. Измайлов / A.A. Izmaylov: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>
Ш.Н. Галимов / Sh.N. Galimov: <https://orcid.org/0000-0002-5871-5151>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья опубликована при поддержке Eisai Co., Ltd. Авторы несут полную ответственность за содержание рукописи и редакционные решения.

Funding. The article issue supported by Eisai Co., Ltd. The authors are solely responsible for the content of the manuscript and editorial decisions.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan.