

Эффективность комбинации леватиниба с пембролизумабом у больных распространенным почечно-клеточным раком

М.И. Волкова^{1, 2}, А.С. Калпинский³, О.А. Гончарова⁴, К.В. Меньшиков^{5, 6}, О.А. Стативко¹, Е.В. Карабина⁷, А.С. Дергунов⁸, Н.И. Польшина⁹, Е.Н. Александрова¹⁰, А.А. Лебединец¹¹, А.К. Панов¹², А.В. Султанбаев⁵, Е.А. Усынин¹³, М.В. Волконский¹⁴, В.В. Михалюк¹⁵, Р.А. Зуков^{16, 17}, Ю.В. Анжиганова^{16, 17}, М.А. Гусниев¹⁸, Е.Н. Игумнова¹⁹, С.В. Кузьмичева²⁰, И.А. Покатаев¹, А.С. Ольшанская¹, Н.И. Первакова²¹, Э.Л. Парсаданова²², Т.А. Санникова²³, А.А. Быстров¹⁴, Д.М. Дубовиченко²⁴, М.Р. Мухитова²⁵, В.А. Чубенко²⁶, К.А. Шкрет²⁷, М.Н. Горшенина²⁸, А.В. Семенов²⁹, М.К. Давлатова²⁵, А.Е. Косарева³⁰, О.А. Лутошкина¹⁹, О.А. Маслова²⁰, М.В. Махнутина³¹, А.В. Мишина³², М.Ж. Мурзалина³³, О.А. Подъячева³⁴, С.А. Калинин³⁵, О.А. Маилян³, А.Р. Сафарова²⁵, К.О. Семенова³⁶, М.А. Строкова³⁷, Е.Ю. Урашкина³⁶, О.С. Шмыгина³⁸, О.Ю. Новикова³⁹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³Московский 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;

⁴ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

⁵ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450054 Республика Башкортостан, Уфа, пр-кт Октября, 73/1;

⁶ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3;

⁷ГУЗ «Тульский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 300024 Тула, ул. Калужское шоссе, 60;

⁸ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 170008 Тверь, ул. 15 лет Октября, 57/37;

⁹ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

¹⁰ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер»; Россия, 677005 Якутск, ул. Петра Алексеева, 89/5;

¹¹ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, пр-кт Луначарского, 45, корп. 1, лит. А;

¹²ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта»; Россия, 654041 Новокузнецк, ул. Кутузова, 25;

¹³ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634050 Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10;

¹⁴ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27;

¹⁵БУ «Нижевартовский онкологический диспансер»; Россия, 628615 Нижневартовск, ул. Спортивная, 9а;

¹⁶ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

¹⁷КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;

¹⁸ГБУ РД «Республиканский онкологический центр»; Россия, 367008 Республика Дагестан, Махачкала, ул. Гайдара Гаджиева, 24;

¹⁹ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер»; Россия, 614066 Пермь, ул. Баумана, 15;

²⁰ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»; Россия, 143900 Балашиха, ул. Карбышева, 6;

²¹ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта»; Россия, 650036 Кемерово, ул. Волгоградская, 35;

²²ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер»; Россия, 693010 Южно-Сахалинск, ул. Горького, 3;

²³ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница»; Россия, 614990 Пермь, ул. Пушкина, 85;

²⁴ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»; Россия, 163045 Архангельск, пр-д Обводный канал, 145, корп. 1;

²⁵ГАУЗ «Республиканский онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала»; Россия, 420029 Республика Татарстан, Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

²⁶ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., 68А, лит. А;

²⁷ГАУЗ СО «Центральная городская клиническая больница № 24»; Россия, 620085 Екатеринбург, пер. Рижский, 16;

- ²⁸ГБУ Республики Марий Эл «Республиканский клинический онкологический диспансер»; Россия, 424037 Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 22;
- ²⁹ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер»; Россия, 153040 Иваново, ул. Любимова, 5;
- ³⁰ГБУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; Россия, 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;
- ³¹ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 443031 Самара, ул. Солнечная, 50;
- ³²ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 29;
- ³³ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 460021 Оренбург, пр-кт Гагарина, 11;
- ³⁴ГБУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 432017 Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90;
- ³⁵ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;
- ³⁶ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;
- ³⁷ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова»; Россия, 295023 Республика Крым, Симферополь, ул. Беспалова, 49А;
- ³⁸ООО «Медицинский центр «Лотос»; Россия, 454080 Челябинск, ул. Энгельса, 4;
- ³⁹КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии»; Россия, 680042 Хабаровск, Воронежское шоссе, 164

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Цель исследования – в рамках исследования IV фазы повторно оценить эффективность и безопасность ленватиниба с пембролизумабом у неоперабельных российских пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР) при медиане наблюдения, увеличившейся до 17,1 мес. Первичной целью являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП), вторичными – общая выживаемость (ОВ), частота объективного ответа (ЧОО) и длительность ответа, частота и длительность контроля над опухолью, а также безопасность.

Материалы и методы. В исследование включены медицинские данные 165 пациентов с верифицированным распространенным ПКР, получавших ленватиниб с пембролизумабом в 36 центрах России с 05.02.2018 по 25.07.2024. Медиана возраста – 60 (20–76) лет, соотношение мужчин и женщин – 2,3:1. Доминировали пациенты с соматическим статусом ≥ 80 % по шкале Карнофски (74,6 %), светлоклеточным вариантом ПКР (93,3 %) без саркоматоидной дифференцировки (93,3 %), имевшие метастазы (50,9 %), локализующиеся в >1 органе (75,2 %), подвергнутые удалению первичной опухоли (63,0 %) и не получавшие противоопухолевой терапии (91,0 %). На момент старта терапии ленватинибом с пембролизумабом в группу благоприятного прогноза International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) были классифицированы 40 (24,2 %), промежуточного – 92 (55,8 %) и неблагоприятного прогноза – 33 (20,0 %) пациента. Медиана наблюдения – 17,1 (1,5–72,9) мес.

Результаты. Медиана ВБП достигла 24,0 (18,7–29,3) мес, 17-месячная ВБП – 60,5 %. Медиана ОВ равнялась 48,9 (18,5–79,2) мес, 17-месячная ОВ – 76,1 %. ЧОО составила 46,0 %, включая 2,4 % полных ответов, частота контроля над опухолью – 92,1 %. Медиана длительности объективного ответа равнялась 16,6 (2,1–72,9) мес, контроля над опухолью – 14,3 (2,1–72,9) мес. Подтвержденная динамика изменения суммы диаметров опухолевых очагов зарегистрирована у 152 пациентов, при этом медиана изменения составила –25 % (от –100 до +29 %). Любое уменьшение суммы диаметров опухолевых очагов имело место в 69,1 % случаев. Частота любых нежелательных явлений (НЯ) составила 78,2 %, тяжелых НЯ – 24,2 % и серьезных НЯ – 9,7 %. Иммуноопосредованные НЯ развились в 17,0 % случаев и достигли III–IV степеней тяжести в 6,7 % наблюдений. Летальность от НЯ составила 1,2 %.

Заключение. По сравнению с регистрационным исследованием в реальной клинической практике у пациентов с распространенным ПКР комбинация ленватиниба с пембролизумабом обеспечивает меньшую ЧОО при сопоставимых показателях ВБП и ОВ и демонстрирует удовлетворительный профиль безопасности.

Ключевые слова: распространенный почечно-клеточный рак, ленватиниб, пембролизумаб, выживаемость, объективный ответ, безопасность

Для цитирования: Волкова М.И., Калпинский А.С., Гончарова О.А. и др. Эффективность комбинации ленватиниба с пембролизумабом у больных распространенным почечно-клеточным раком. Онкоурология 2024;20(3):33–48.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-33-48>

Efficacy of the combination of lenvatinib with pembrolizumab in patients with advanced renal cell carcinoma

M.I. Volkova^{1, 2}, A.S. Kalpinskiy³, O.A. Goncharova⁴, K.V. Menshikov^{5, 6}, O.A. Stativko¹, E.V. Karabina⁷, A.S. Dergunov⁸, N.I. Polshina⁹, E.N. Aleksandrova¹⁰, A.A. Lebedinets¹¹, A.K. Panov¹², A.V. Sultanbaev⁵, E.A. Usynin¹³, M.V. Volkonsky¹⁴, V.V. Mikhalyuk¹⁵, R.A. Zukov^{16, 17}, Yu.V. Anzhiganova^{16, 17}, M.A. Gusniev¹⁸, E.N. Igumnova¹⁹, S.V. Kuzmicheva²⁰, I.A. Pokataev¹, A.S. Olshanskaya¹, N.I. Pervakova²¹, E.L. Parsadanova²², T.A. Sannikova²³, A.A. Bystrov¹⁴, D.M. Dubovichenko²⁴, M.R. Mukhitova²⁵, V.A. Chubenko²⁶, K.A. Shkre²⁷, M.N. Gorshenina²⁸, A.V. Semenov²⁹, M.K. Davlatova²⁵, A.E. Kosareva³⁰, O.A. Lutoshkina¹⁹, O.A. Maslova²⁰, M.V. Makhnutina³¹, A.V. Mishina³², M.Zh. Murzalina³³, O.A. Podyacheva³⁴, S.A. Kalinin³⁵, O.A. Mailyan³, A.R. Safarova²⁵, K.O. Semenova³⁶, M.A. Strokova³⁷, E.Yu. Urashkina³⁶, O.S. Shmygina³⁸, O.Yu. Novikova³⁹

¹City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³P.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;

⁴Clinical Oncological Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

⁵Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Oktyabrya Prospekt, Ufa, Republic of Bashkortostan 450054, Russia;

⁶Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa, Republic of Bashkortostan 450008, Russia;

⁷Tula Regional Clinical Oncological Dispensary; 60 Kaluzhskoe shosse, Tula 300024, Russia;

⁸Tver Regional Clinical Oncological Dispensary; 57/37 15 let Oktyabrya, Tver 170008, Russia;

⁹A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow 111123, Russia;

¹⁰Yakutsk Republican Oncological Dispensary, 89/5 Petra Alekseeva, Yakutsk 677005, Russia;

¹¹Leningrad Regional Clinical Hospital; Lit. A, Build. 1, 45 Prospekt Lunacharskogo, Saint Petersburg 194291, Russia;

¹²M.S. Rappoport Kuzbass Clinical Oncological Dispensary; 25 Kutuzova St., Novokuznetsk 654041, Russia;

¹³Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 10 Naberezhnaya reki Ushaiki St., Tomsk 634050, Russia;

¹⁴Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia;

¹⁵Nizhnevartovsk Cancer Dispensary; 9a Sportivnaya St., Nizhnevartovsk 628615, Russia;

¹⁶V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

¹⁷A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary; 16 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;

¹⁸Republican Oncology Center; 24 Gaydara Gadzhieva St., Makhachkala, Republic of Dagestan 367008, Russia;

¹⁹Perm Regional Oncological Dispensary; 15 Bauman St., Perm 614066, Russia;

²⁰Moscow Regional Oncological Dispensary; 6 Karbysheva St., Balashikha 143900, Russia;

²¹M.S. Rappoport Kuzbass Clinical Oncological Dispensary; 35 Volgogradskaya St., Kemerovo 650036, Russia;

²²Sakhalin Regional Oncological Dispensary; 3 Gor'kogo St., Yuzhno-Sakhalinsk 693010, Russia;

²³Perm Krai Clinical Hospital; 85 Pushkina St., Perm 614990, Russia;

²⁴Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary; Build. 1, 145 Proezd Obvodnyy Kanal, Arkhangelsk 163045, Russia;

²⁵Prof. M.Z. Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirskiy Trakt, Kazan, Republic of Tatarstan 420029, Russia;

²⁶N.P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological); lit. A, 68A Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

²⁷Central City Clinical Hospital No. 24; 16 Rizhskiy Pereulok, Yekaterinburg 620085, Russia;

²⁸Republican Clinical Oncological Dispensary; 22 Osipenko St., Yoshkar-Ola 424037, Russia;

²⁹Ivanovo Regional Oncological Dispensary; 5 Lyubimova St., Ivanovo 153040, Russia;

³⁰Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City"; 32 Barnaul'skaya St., Tyumen 625041, Russia;

³¹Samara Regional Clinical Oncological Dispensary; 50 Solnechnaya St., Samara 443031, Russia;

³²Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29 Soboleva St., Yekaterinburg 620036, Russia;

³³Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary; 11 Prospekt Gagarina, Orenburg 460021, Russia;

³⁴Regional Clinical Oncological Dispensary; 90 12 Sentyabrya St., Ulyanovsk 432017, Russia;

³⁵N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

³⁶Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blyukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

³⁷V.M. Efetov Crimean Republican Oncological Clinical Dispensary; 49A Besspalova St., Simferopol, Republic of Crimea 295023, Russia;

³⁸Medical Center "Lotus"; 4 Engel'sa St., Chelyabinsk 454080, Russia;

³⁹Regional Clinical Center of Oncology; 164 Voronezhskoe Shosse, Khabarovsk 680042, Russia

Contacts: Mariya Igorevna Volkova mivolkova@rambler.ru

Objective: to re-evaluate the efficacy and safety of lenvatinib with pembrolizumab in unselected Russian renal cell carcinoma (RCC) patients, included in the phase IV study, in a median follow-up extended to 17.1 months. The primary end point was progression-free survival (PFS), secondary end points were overall survival (OS), objective response rate (ORR) and duration of response (DOR), disease control rate (DCR) and its duration, as well as safety.

Materials and methods. The study included medical data of 165 patients with verified advanced RCC who received lenvatinib with pembrolizumab in 36 centers of the Russian Federation from 05.02.2018 to 25.07.2024. The median age was 60 (20–76) years, the male to female ratio was 2.3:1. The majority of patients had Karnofsky performance status $\geq 80\%$ (74.6 %), clear cell RCC (93.3 %) without sarcomatoid differentiation (93.3 %), metachronous metastases (50.9 %) localized in >1 organ (75.2 %), were nephrectomized (63.0 %) and did not receive antitumor therapy (91.0 %). At the time of lenvatinib with pembrolizumab therapy start 40 patients (24.2 %) were classified into International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) favorable prognostic group, 92 (55.8 %) in the intermediate prognostic group, and 33 (20.0 %) in the poor prognostic group. The median follow-up was 17.1 (1.5–72.9) months.

Results. The median PFS achieved 24.0 (18.7–29.3) months, 17-month PFS – 60.5 %. The median OS was 48.9 (18.5–79.2) months, 17-month OS – 76.1 %. Objective response was registered in 46.0 % of patients including 2.4 % complete responders; the DCR was 92.1 %. The median DOR was 16.6 (2.1–72.9) months, duration of disease control – 14.3 (2.1–72.9) months. Confirmed dynamics of change in the sum of tumor foci diameters was recorded in 152 patients, while the median change was –25 % (from –100 % to +29 %). Any decrease in the sum of tumor foci diameters occurred in 69.1 % of cases. The incidence of any adverse events (AE) was 78.2 %, severe AE – 24.2 %, and serious AE – 9.7 %. Immune-mediated AEs developed in 17.0 % of cases and AE grades 3–4 in 6.7 % of cases. Mortality from AEs was 1.2 %.

Conclusion. Compared with the registration study, in real-world clinical practice in patients with advanced RCC the lenvatinib with pembrolizumab provides a lower ORR with comparable PFS and OS rates and demonstrates a satisfactory safety profile.

Keywords: advanced renal cell carcinoma, lenvatinib, pembrolizumab, survival, objective response, safety

For citation: Volkova M.I., Kalpinskiy A.S., Goncharova O.A. et al. Efficacy of the combination of lenvatinib with pembrolizumab in patients with advanced renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(3):38–48. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-33-48>

Введение

Комбинация леватиниба с пембролизумабом — режим предпочтения для 1-й линии терапии у больных распространенным почечно-клеточным раком (ПКР), ранее не получавших лечения, независимо от гистологического строения рака почки и группы риска International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) [1, 2]. Основанием для подобных рекомендаций являются результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) III фазы CLEAR, сравнивавшего иммунотаргетную терапию (ИТТ) с монотерапией тирозинкиназным ингибитором (ТКИ) сунитинибом в 1-й линии лечения светлоклеточного ПКР и продемонстрировавшего значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ), а также частоты объективного ответа (ЧОО) в группе леватиниба с пембролизумабом [3, 4]. При несветлоклеточном ПКР данный режим продемонстрировал обнадеживающую ЧОО и высокие показатели ВБП и ОВ независимо от гистологического варианта рака почки у ранее не леченных больных в крупном однорукавном исследовании II фазы [5, 6]. В клинических исследованиях частота нежелательных явлений (НЯ) III степени на фоне терапии леватинибом с пембролизумабом составила 70,9–82,4 %, наиболее частыми проявлениями тяжелой токсичности являлись артериальная гипертензия и диарея [3–6].

Для оценки эффективности и безопасности леватиниба с пембролизумабом у неотобранных пациентов с распространенным ПКР инициировано российское наблюдательное исследование IV фазы. Ранее репортированы данные по безопасности комбинации при медиане наблюдения 9,6 мес [7]. Настоящая публикация, основанная на результатах второго анализа, проведенного при медиане наблюдения 17,1 мес, отражает данные по эффективности комбинации у российских больных, получающих лечение в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 36 медицинских центров России. Сбор данных проходил с 05.02.2018 по 25.07.2024. Критериями включения в исследование являлись возраст ≥ 18 лет, верифицированный местно-распространенный неоперабельный или метастатический ПКР и назначение больному пембролизумаба с леватинибом. Критериями исключения служили противопоказания для назначения пембролизумаба и/или леватиниба, указанные в инструкциях [8, 9]. Первичной целью исследования являлась ВБП, вторичными целями — ОВ, ЧОО и длительность ответа, частота и длительность контроля над опухолью, под которым подразумевали ЧОО или стабилизацию опухолевого процесса в течение ≥ 6 мес,

а также токсичность и профиль безопасности лenvатиниба с пембролизумабом. Обследование пациентов производили согласно принятой в каждом медицинском центре практике. Терапию лenvатинибом с пембролизумабом проводили в соответствии с инструкциями по применению препаратов [8, 9]. Использование дополнительных методов обследования и другой терапии в рамках исследования предусмотрено не было.

Проанализированы медицинские данные 165 больных. Медиана возраста составила 60 (20–76) лет, соотношение мужчин и женщин – 2,3:1. На момент старта терапии лenvатинибом с пембролизумабом соматический статус был снижен до <80 % по шкале Карнофски у 42 (25,4 %) больных. Преобладали пациенты со светлоклеточным ПКР (154 (93,3 %)) без саркоматоидной дифференцировки опухоли (154 (93,3 %)), имевшие метастазы (84 (50,9 %)), локализующиеся в >1 органе (124 (75,2 %)), подвергнутые удалению первичной опухоли (104 (63,0 %)). Наиболее распространенными локализациями метастазов являлись легкие (105 (63,6 %)) и лимфатические узлы (78 (47,3 %)). Метастатическое поражение костей скелета имело место у 52 (31,5 %), печени – у 35 (21,2 %), головного мозга – у 12 (7,3 %) больных. Один (0,6 %) пациент с поражением головного мозга получал локальное лечение метастаза в центральной нервной системе, в 11 (6,7 %) случаях проводилась только системная терапия. До старта терапии лenvатинибом с пембролизумабом 15 (9,0 %) пациентов получали системное противоопухолевое лечение. Прово-

дилось от 1 до 4 линий терапии, включавших ТКИ 1-го поколения сунитиниб или пазопаниб (11 (6,7 %)), ТКИ 2-го поколения акситиниб, кабозантиниб или лenvатиниб (7 (4,2 %)), ингибиторы PD-1 ниволумаб или пембролизумаб (9 (5,5 %)), а также анти-CTLA-4 агент ипилимумаб (3 (1,8 %)). В 150 (90,9 %) случаях ранее лекарственное лечение не проводилось. На момент инициации терапии лenvатинибом с пембролизумабом в группу благоприятного прогноза IMDC были классифицированы 40 (24,2 %), промежуточного – 92 (55,8 %) и неблагоприятного прогноза – 33 (20,0 %) пациента (табл. 1).

Все больные получали лenvатиниб перорально, в стартовой дозе 20 мг/сут и пембролизумаб в виде внутривенной инфузии в дозе 200 мг 1 раз в 3 нед. В 158 (95,8 %) наблюдениях было запланировано проведение терапии до прогрессирования или непереносимой токсичности, в 7 (4,2 %) случаях лечение пембролизумабом было прекращено через 2 года после старта, и пациенты продолжали терапию лenvатинибом в монорежиме.

Медицинские данные были консолидированы в виде электронных таблиц Excel с помощью специально разработанного кодификатора. Анализ результатов осуществляли с применением блока статистических программ IBM SPSS Statistics. Ответ на терапию оценивали по критериям RECIST 1.1 [10]. Продолжительность жизни рассчитывали от даты начала противоопухолевой терапии до последнего дня наблюдения

Таблица 1. Характеристика больных распространенным раком почки, получавших комбинацию лenvатиниба с пембролизумабом (n = 165)

Table 1. Characteristics of the patients with advanced kidney cancer receiving the lenvatinib plus pembrolizumab combination (n = 165)

Характеристика Characteristic	n	%
Возраст, медиана (min–max), лет Age, median (min–max), years	60 (20–76)	
Мужской пол Male	116	70,3
Соматический статус <80 % по шкале Карнофски Performance status <80 % per Karnofsky scale	42	25,4
Вариант почечно-клеточного рака: Renal cell carcinoma variant:		
светлоклеточный clear cell	154	93,3
несветлоклеточный non-clear cell	11	6,7
Саркоматоидная дифференцировка опухоли Sarcomatoid differentiation of the tumor	11	6,7
Синхронные метастазы Synchronous metastases	81	49,1
Метастазы в >1 органе Metastases in >1 organ	124	75,2

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	n	%
Локализация метастазов: Metastasis sites:		
легкие lungs	105	63,6
лимфатические узлы lymph nodes	78	47,3
кости bones	52	31,5
надпочечник adrenal gland	22	13,3
печень liver	35	21,2
мягкие ткани soft tissue	14	8,5
париетальная брюшина, сальник/асцит parietal peritoneum, omentum/ascites	13	7,9
головной мозг brain	12	7,3
почка контралатеральная contralateral kidney	11	6,7
поджелудочная железа pancreas	10	6,1
плевра/метастатический плеврит pleura/metastatic pleuritis	6	3,6
другая* other*	6	3,6
Удаление первичной опухоли Primary tumor resection	104	63,0
Группа прогноза IMDC: IMDC prognostic group:		
хороший favorable	40	24,2
промежуточный intermediate	92	55,8
плохой poor	33	20,0
Предшествующая терапия Previous therapy	15	7,3

*Пазухи носа – 2, глотка – 1, молочная железа – 1, щитовидная железа – 1, мочеточник – 1.

Примечание. IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

*Nasal sinuses – 2, pharynx – 1, breast – 1, thyroid – 1, ureter – 1.

Note. IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

или неблагоприятного исхода. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью *log-rank*-теста, для выявления независимых факторов прогноза выживаемости проводили регрессионный анализ Соx. НЯ считался любой неблагоприятный симптом, заболевание, а также увеличение интенсивности ранее имевшихся симптомов, возникшие после начала терапии. У всех пациентов регистрировали НЯ начиная с первого дня терапии до окончания периода наблюдения и оценивали их степень тяжести по классификации Common Terminology Criteria For adverse Events (CTCAE) v.4.0 [11].

Результаты

Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 17,1 (1,5–72,9) мес. Терапию ленватинибом с пембролизумабом завершили 75 (45,4 %) больных (из-за смерти – 31 (18,8 %), прогрессирования – 34 (20,6 %), непереносимой токсичности – 5 (3,0 %), по другим причинам – 5 (3,0 %)). Медиана продолжительности терапии ленватинибом с пембролизумабом во всей популяции исследования составила 12,4 (1–64) мес (у пациентов, завершивших лечение, – 17,2 (1,4–63,9) мес).
Последующую терапию получили 34 (20,6 %) больных (1 линию – 26 (15,8 %), 2 линии – 8 (4,8 %)).

В последующих линиях лечения применялись сунитиниб (4 (2,4 %)), пазопаниб (1 (0,6 %)), акситиниб (6 (3,6 %)), кабозантиниб (19 (11,5 %)), лenvатиниб с эверолимусом (4 (2,4 %)), ниволумаб в монорежиме (2 (1,2 %)) или с ипилимумабом (2 (1,2 %)) и эверолимус (4 (2,4 %)).

На момент завершения сбора данных 123 (74,5 %) пациента живы с метастазами, 42 (25,5 %) больных умерли: в 29 (17,6 %) случаях — от прогрессирования рака почки, в 13 (7,9 %) наблюдениях — с метастазами, без признаков прогрессирования ПКР при последнем радиологическом обследовании, от иных причин.

ЧОО составила 46,0 %, включая 2,4 % полных ответов (ПО). Частота контроля над опухолью достигла 92,1 %. Проведен анализ влияния демографических показателей, характеристик опухолевого процесса, предшествующего

лечения и показателей безопасности ИТТ на максимальный ответ. Отмечено значимое увеличение ЧОО у больных с поражением >1 органа по сравнению с больными, имевшими метастазы одной локализации (63 (50,8 %) из 124 пациентов vs. 13 (31,7 %) из 41 пациента; $p = 0,025$). Влияния других факторов на ЧОО не выявлено. Не выделены факторы прогноза достижения ПО и контроля над опухолью. Медиана длительности объективного ответа равнялась 16,6 (2,1–72,9) мес, контроля над опухолью — 14,3 (2,1–72,9) мес (табл. 2).

Подтвержденная динамика изменения суммы диаметров опухолевых очагов зарегистрирована у 152 пациентов, при этом медиана изменения составила –25 % (от –100 до +29 %). Любое уменьшение суммы диаметров опухолевых очагов имело место в 105 (69,1 %) из 152 случаев (рис. 1).

Таблица 2. Эффективность лenvатиниба с пембролизумабом у больных распространенным раком почки ($n = 165$)

Table 2. Effectiveness of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced kidney cancer ($n = 165$)

Характеристика эффекта Characteristic of the effect	Значение Value
Наилучший ответ на лечение, n (%): Best response to treatment, n (%): полный complete частичный partial стабилизация stabilization прогрессирование progression объективный ответ objective response контроль над опухолью tumor control	4 (2,4) 72 (43,6) 76 (46,1) 13 (7,9) 76 (46,0) 89 (92,1)
Характеристика ответа на лечение: Treatment response characteristics: длительность объективного ответа, медиана (95 % ДИ), мес objective response duration, median (95 % CI), months длительность контроля над опухолью, медиана (95 % ДИ), мес tumor control duration, median (95 % CI), months	16,6 (2,1–72,9) 14,3 (2,1–72,9)
Беспрогрессивная выживаемость: Progression-free survival: медиана (95 % ДИ), мес median (95 % CI), months 17-месячная, % at 17 months, %	24,0 (18,7–29,3) 60,5
Общая выживаемость: Overall survival: медиана (95 % ДИ), мес median (95 % CI), months 17-месячная, % at 17 months, %	48,9 (18,5–79,2) 76,1

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

Note. CI — confidence interval.

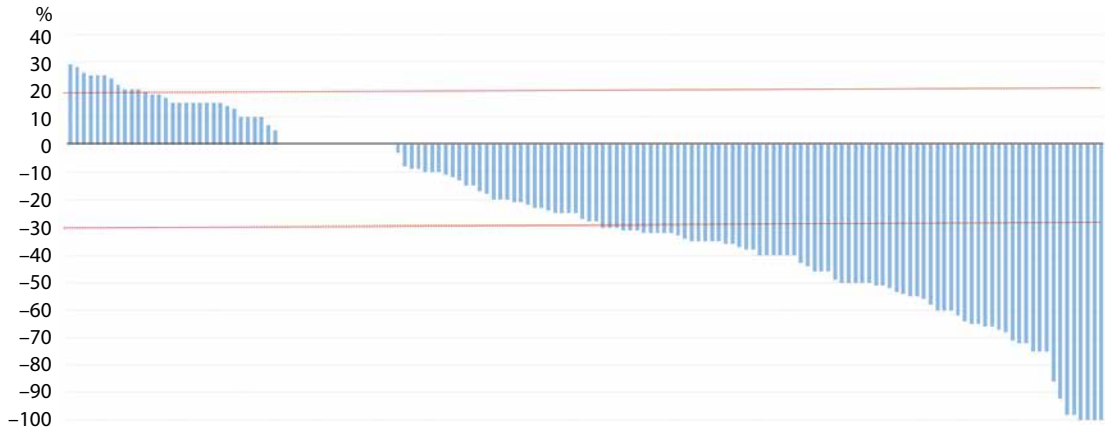


Рис. 1. Максимальное изменение суммы диаметров целевых очагов у больных распространенным раком почки, получавших леватиниб с пембролизумабом, по сравнению с исходной

Fig. 1. Maximal change in the sum of the longest diameters of the target lesions in patients with advanced kidney cancer receiving lenvatinib plus pembrolizumab compared to the baseline

Медиана ВБП достигла 24,0 (18,7–29,3) мес, 17-месячная ВБП составила 60,5 %. Проведен анализ зависимости ВБП от демографических показателей, характеристик опухолевого процесса, предшествующего лечения, безопасности и максимального ответа на ИТТ. В однофакторном анализе отмечено значимое снижение ВБП у пациентов с метастазами в печени ($p = 0,003$) и головном мозге ($p = 0,006$), больных с любыми НЯ ($p = 0,011$), а также при отсутствии объективного ответа на терапию леватинибом с пембролизумабом ($p < 0,0001$). Выявлена тенденция к ухудшению показателей ВБП при соматическом статусе < 80 % по шкале Карнофски

($p = 0,054$), у больных групп промежуточного и плохого прогноза IMDC ($p = 0,094$), а также при перерывах в терапии пембролизумабом ($p = 0,059$). В многофакторном анализе, исключившем взаимосвязанные факторы риска, выделенные в однофакторном анализе, подтверждено независимое неблагоприятное влияние на ВБП метастазов в печени (отношение шансов (ОШ) 2,5; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,4–4,4; $p = 0,002$) и головном мозге (ОШ 3,1; 95 % ДИ 1,5–6,4; $p = 0,002$), любых НЯ (ОШ 2,5; 95 % ДИ 1,1–6,2; $p = 0,024$) и недостигнутого объективного/полного ответа на лечение (ОШ 2,1; 95 % ДИ 1,4–3,0; $p < 0,0001$) (табл. 3, рис. 2).

Таблица 3. Факторы прогноза выживаемости больных распространенным раком почки, получавших леватиниб с пембролизумабом

Table 3. Prognostic factors of survival in patients with advanced kidney cancer receiving lenvatinib plus pembrolizumab

Фактор Factor	Однофакторный анализ Univariate analysis		Многофакторный анализ Multivariate analysis	
	Медиана (95 % ДИ) Median (95 % CI)	p	ОШ (95 % ДИ) HR (95 % CI)	Значимость Significance
Факторы прогноза выживаемости без прогрессирования Progression-free survival prognostic factors				
Соматический статус, шкала Карнофски: Performance status, Karnofsky scale:				
≥80 %	25,9 (19,3–32,5)	0,054	—	—
<80 %	16,4 (6,5–26,4)			
Группа риска IMDC: IMDC risk group:				
благоприятный favorable	32,0 (18,2–45,8)	0,094	—	—
промежуточный и плохой intermediate and poor	23,7 (16,8–30,7)			
Метастазы в печени: Liver metastases:				
нет no	25,9 (19,3–32,6)	0,003	2,479 (1,411–4,353)	0,002
да yes	13,9 (9,6–28,2)			

Продолжение табл. 3
Continuation of table 3

Фактор Factor	Однофакторный анализ Univariate analysis		Многофакторный анализ Multivariate analysis	
	Медиана (95 % ДИ) Median (95 % CI)	<i>p</i>	ОШ (95 % ДИ) HR (95 % CI)	Значимость Significance
Метастазы в головном мозге: Brain metastases: нет no да yes	25,9 (19,5–32,3) 8,2 (2,4–14,1)	0,006	3,084 (1,489–6,384)	0,002
Любые НЯ: Any AEs: нет no да yes	НД NR 23,9 (18,5–29,4)	0,011	2,648 (1,137–6,164)	0,024
Перерыв в терапии пембролизумабом*: Break in pembrolizumab therapy*: нет no да yes	25,9 (19,3–32,6) 11,2 (0,0–31,7)	0,059	—	—
Максимальный ответ: Best response: полный complete частичный partial стабилизация stabilization прогрессирование progression	НД NR 35,9 (19,1–52,8) 23,9 (16,5–31,4) 9,5 (5,2–13,9)	<0,0001	2,045 (1,399–2,990)	<0,0001
Факторы прогноза общей выживаемости Overall survival prognostic factors				
Метастазы в печени: Liver metastases: нет no да yes	48,9 (18,5–79,3) НД NR	0,066	—	—
Метастазы в головном мозге: Brain metastases: нет no да yes	48,9 (18,6–79,2) 30,9 (4,0–НД) 30,9 (4,0–NR)	0,023	4,437 (1,717–11,467)	0,002
Тяжелые НЯ*: Severe AEs*: нет no да yes	48,9 (11,2–86,6) 29,3 (5,9–52,8)	0,013	—	—
Серьезные НЯ: Serious AEs: нет no да yes	48,9 (7,7–90,1) 29,3 (9,6–49,1)	0,038	2,311 (1,119–4,774)	0,024

Окончание табл. 3
End of table 3

Фактор Factor	Однофакторный анализ Univariate analysis		Многофакторный анализ Multivariate analysis	
	Медиана (95 % ДИ) Median (95 % CI)	<i>p</i>	ОШ (95 % ДИ) HR (95 % CI)	Значимость Significance
Иммуноопосредованные НЯ*: Immune-related AEs*: нет no да yes	48,9 (20,0–77,8) НД NR	0,012	—	—
Максимальный ответ: Best response: контроль над опухолью tumor control прогрессирование progression	48,9 (18,5–79,2) НД NR	0,016	1,602 (1,029–2,492)	0,037

*Не включался в многофакторный анализ как взаимосвязанный и зависимый от другого фактора.
Примечание. ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; НЯ – нежелательные явления; НД – не достигнута.
*Not included into the multivariate analysis as coupled and dependent on another factor.
Note. CI – confidence interval; HR – hazard ratio; IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; AEs – adverse events; NR – not reached.

Медиана ОВ составила 48,9 (18,5–79,2) мес, 17-месячная ОВ равнялась 76,1 %. Проведен анализ зависимости ОВ от демографических показателей, характеристик опухолевого процесса, предшествующего лечения, безопасности и максимального ответа на ИТТ. В однофакторном анализе отмечено значимое снижение ОВ у пациентов с метастазами в головном мозге ($p = 0,023$), больных с тяжелыми НЯ ($p = 0,013$), серьезными НЯ ($p = 0,038$), иммуноопосредованными НЯ (ИОНЯ) ($p = 0,012$), а также при отсутствии контроля над опухолью, достигнутого в процессе терапии ленватинибом с пембролизумабом ($p = 0,016$). Отмечена тенденция к ухудшению показателей ОВ при метастазах в печени ($p = 0,066$). В многофакторном анализе подтверждено независимое неблагоприятное влияние на ОВ метастазов в головном мозге (ОШ 4,4; 95 % ДИ 1,7–11,5; $p = 0,002$), серьезных НЯ (ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,1–4,8; $p = 0,024$) и отсутствия контроля над опухолью (ОШ 1,6; 95 % ДИ 1,0–2,5; $p = 0,037$) (см. табл. 3, рис. 3).

У 11 больных с саркоматоидной дифференцировкой в опухоли ЧОО составила 27,3 % (3 из 11 пациентов) при частоте ПО 0 %; частота контроля над опухолью – 100 %. Медиана ВБП равнялась 13,9 (95 % ДИ 2,7–не достигнута (НД)) мес, медиана ОВ не достигнута, 17-месячная ОВ составила 53,0 %.

Среди 11 пациентов с несветлоклеточным ПКР ЧОО составила 54,5 % (6 из 11 больных) при частоте

ПО 0 %; контроль над опухолью был достигнут во всех наблюдениях. Медиана ВБП равнялась 18,0 (95 % ДИ 10,4–25,6) мес, ОВ – 24,0 (95 % ДИ 2,3–45,7) мес.

У 15 больных, получавших ленватиниб с пембролизумабом во 2-й и последующих линиях лечения, ЧОО составила 40,0 % (6 из 15 пациентов). ПО не зарегистрировано. Контроль над опухолью достигнут у 14 (93,3 %) из 15 больных. Медиана ВБП равнялась 16,2 (95 % ДИ 5,7–26,7) мес, ОВ – 30,9 (95 % ДИ 2,9–НД) мес.

Данные о безопасности и токсичности ленватиниба с пембролизумабом при медиане наблюдения за популяцией исследования 9,6 мес опубликованы ранее [7]. При увеличении медианы наблюдения за пациентами на 7,5 мес не выявлено изменения структуры НЯ при нарастании их частоты и степени тяжести. При анализе второго среза данных исследования частота любых НЯ составила 78,2 %, тяжелых НЯ – 24,2 % и серьезных НЯ – 9,7 %. ИОНЯ развились в 17,0 % случаев и достигли III–IV степеней тяжести в 6,7 % наблюдений. Летальность от НЯ составила 1,2 %. Редукция дозы ленватиниба потребовалась 26,7 %, перерыв в терапии ленватинибом – 16,4 %, отмена только ленватиниба – 0,6 % пациентов. Перерыв в терапии пембролизумабом применяли в 10,9 % случаев, отмена только пембролизумаба не потребовалась ни в одном наблюдении. Оба препарата комбинации были отменены 10,3 % больных (табл. 4).

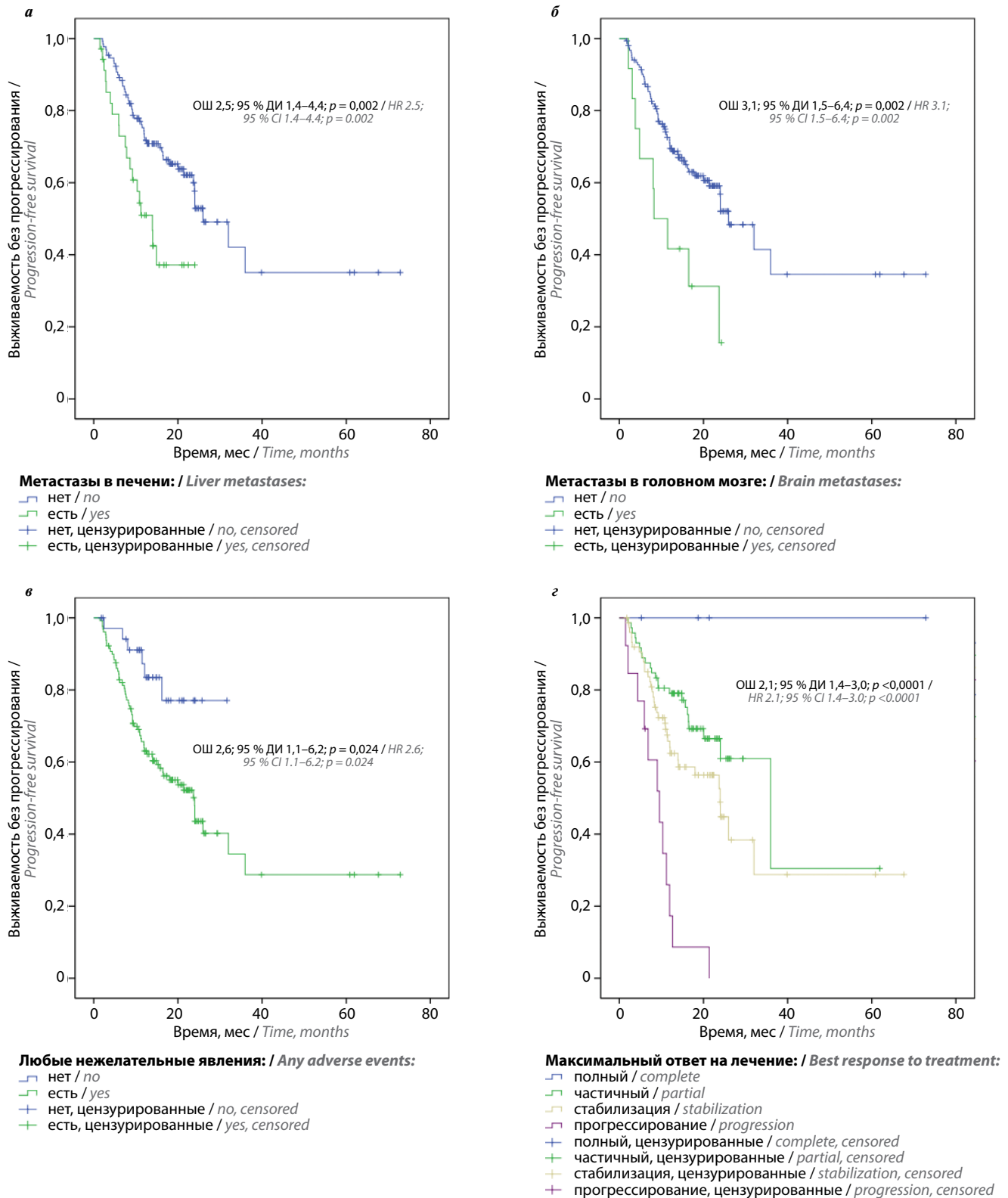


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования у больных распространенным раком почки, получавших леватиниб с пембролизумабом, в зависимости от: а — наличия метастазов в печени; б — наличия метастазов в головном мозге; в — развития любых нежелательных явлений; г — максимального ответа на терапию. Здесь и на рис. 3: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал

Fig. 2. Progression-free survival in patients with advanced kidney cancer receiving lenvatinib plus pembrolizumab depending on: а — presence of metastases in the liver; б — presence of metastases in the brain; в — development of any adverse events; г — best response to therapy. Here and in Fig. 3: HR — hazard ratio; CI — confidence interval

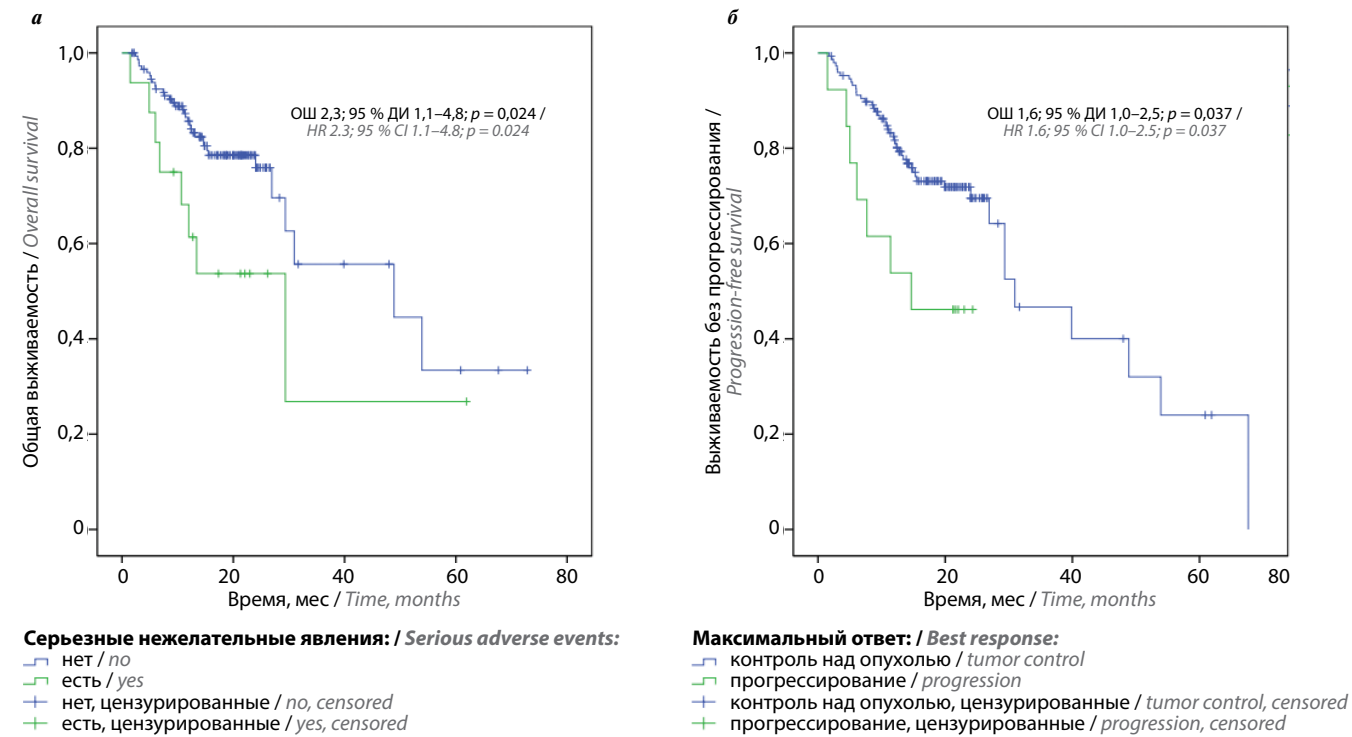


Рис. 3. Общая выживаемость больных распространенным раком почки, получавших лenvатиниб с пембролизумабом, в зависимости от: а — развития серьезных нежелательных явлений; б — максимального ответа на терапию
Fig. 3. Overall survival of patients with advanced kidney cancer receiving lenvatinib plus pembrolizumab depending on: a — development of serious adverse events; б — best response to therapy

Таблица 4. Безопасность терапии лenvатинибом с пембролизумабом у больных распространенным почечно-клеточным раком
Table 4. Safety of lenvatinib + pembrolizumab therapy in patients with advanced renal cell carcinoma

Показатель безопасности Safety characteristic	n	%	Показатель безопасности Safety characteristic	n	%
Любые НЯ Any AE	129	78,2	Перерыв в лечении лenvатинибом Break in lenvatinib therapy	27	16,4
Тяжелые НЯ Severe AE	40	24,2	Отмена только лenvатиниба из-за НЯ Cancellation of only lenvatinib due to AE	1	0,6
Серьезные НЯ Serious AE	16	9,7	Перерыв в лечении пембролизумабом из-за НЯ Break in pembrolizumab therapy due to AE	18	10,9
Иммуноопосредованные НЯ Immune-related AE	28	17,0	Отмена только пембролизумаба из-за НЯ Cancellation of only pembrolizumab due to AE	0	0,0
Тяжелые иммуноопосредованные НЯ Severe immune-related AE	11	6,7	Отмена комбинации из-за НЯ Cancellation of the combination due to AE	17	10,3
Смерть из-за НЯ Death due to AE	2	1,2			
Редукция дозы лenvатиниба: Lenvatinib dose reduction:	44	26,7			
1-й уровень 1 st level	30	18,2			
2-го уровня 2 nd level	8	4,8			
3-го уровня 3 rd level	6	3,6			

Примечание. НЯ — нежелательные явления.
Note. AE — adverse event.

Обсуждение

Комбинация ленватиниба с пембролизумабом в 1-й линии терапии распространенного ПКР изучалась в двух исследованиях, включавших больных светлоклеточной почечно-клеточной карциномой (РКИ III фазы CLEAR) [3, 4] и пациентов с несветлоклеточным раком почки (клиническое исследование II фазы KEYNOTE-B61) [5, 6]. В трехрукавном РКИ CLEAR ($n = 1069$) ленватиниб в комбинации с пембролизумабом или эверолимусом сравнивали с сунитинибом. При медиане наблюдения 49,8 мес ИТТ по сравнению с монотерапией ТКИ обеспечивала статистически и клинически значимое увеличение ВБП (23,9 vs. 9,2 мес; ОШ 0,47; 95 % ДИ 0,38–0,57) и ОВ (53,7 vs. 54,3 мес; ОШ 0,79; 95 % ДИ 0,63–0,99), а также беспрецедентный рост ЧОО (71,3 % vs. 36,7 %), включая частоту ПО (18,3 % vs. 4,8 %) [3, 4]. В исследовании KEYNOTE-B61 у пациентов с несветлоклеточным ПКР ($n = 158$), получавших ленватиниб с пембролизумабом, ЧОО достигла 50,6 % при частоте ПО 8,2 %, медиана ВБП составила 17,9 мес, медиана ОВ не достигнута при 18-месячной ОВ 72,5 %. Эффективность режима не зависела от гистологического варианта несветлоклеточного ПКР [5, 6].

Мы провели анализ эффективности комбинации ленватиниба с пембролизумабом у 165 больных, получавших лечение в условиях реальной клинической практики. По сравнению с группой ИТТ в РКИ III фазы [3] популяция наших пациентов характеризовалась большей долей больных с низким соматическим статусом (25,4 %), неудаленной первичной опухолью (27,0 %), относящихся к группе плохого прогноза IMDC (20,0 %). Кроме того, в реальной практике терапию ленватинибом с пембролизумабом получали пациенты с несветлоклеточным ПКР (6,7 %), больные с метастазами в головном мозге (7,3 %), а также пациенты, ранее получавшие системную противоопухолевую терапию, в том числе — с включением препаратов изучавшейся комбинации (7,3 %).

В нашей серии наблюдений при недостаточной медиане наблюдения, составившей на момент второго среза данных 17,1 мес, медиана ВБП достигла 24,0 мес, что соответствует результатам РКИ III фазы [3, 4]. Ожидаемо, что подгрупповой анализ продемонстрировал влияние исходных характеристик пациентов на показатели ВБП, которые оказались ниже у лиц с низким соматическим статусом, в группах промежуточного и плохого прогноза IMDC, а также у больных с метастазами в печени и головном мозге. Интересно, что прогностически неблагоприятная локализация метастазов, в отличие от группы риска IMDC, оказывала независимое влияние на ВБП больных ПКР в многофакторном анализе.

Медиана ОВ наших пациентов составила 48,9 мес, что не противоречит данным РКИ CLEAR [3, 4]. Даже при малых сроках наблюдения неблагоприятное вли-

яние метастазов в печени и головном мозге на ВБП успешно транслировалось в снижение показателей ОВ. При этом поражение центральной нервной системы оказалось независимым фактором риска ОВ.

Мы отметили значимое независимое влияние глубины ответа на терапию пембролизумабом с ленватинибом на ВБП и ОВ. При малых сроках наблюдения зарегистрировано пошаговое достоверное снижение ВБП у пациентов, не достигших ПО, частичного ответа и стабилизации. Для ОВ независимым фактором неблагоприятного прогноза являлось отсутствие контроля над опухолью, достигнутого в процессе терапии. Это не противоречит ранее опубликованным результатам post-hoc-анализа CLEAR, свидетельствующим о достоверном увеличении ОВ по мере нарастания глубины ответа на ИТТ [4].

Несомненный вклад в ОВ последующего лечения позволяет полагаться на время без прогрессирования на фоне 2-й линии терапии (ВБП2) как на суррогатный показатель, отражающий влияние 1-й линии лечения на общую продолжительность жизни. Так, в РКИ CLEAR, в котором 51,0 % больных, выбывших из рукава ИТТ, и 68,9 % пациентов, завершивших лечение сунитинибом, получили 2-ю и последующие линии терапии, ВБП2 составила 43,3 и 25,9 мес соответственно (ОШ 0,63; 95 % ДИ 0,51–0,77) [4]. Недостаточные сроки наблюдения (17,1 мес) и малая доля наших больных, получивших последующее лечение (20,6 %) после завершения терапии ленватинибом с пембролизумабом, пока не позволили провести аналогичный анализ.

ЧОО у неопределенных больных оказалась существенно ниже, чем в регистрационном исследовании [3], и равнялась 46,0 % при частоте ПО 2,4 %. Любое уменьшение суммы диаметров таргетных очагов по сравнению с исходной зарегистрировано у 69,1 % пациентов. Тем не менее, частота контроля над опухолью была высокой и достигла 92,1 %, что не противоречит данным РКИ CLEAR (95,1 %) [3]. Возможным объяснением более низкой ЧОО в нашем исследовании могут служить как прогностически неблагоприятные исходные характеристики больных наряду с высокой долей пациентов, имевших неизмеряемые очаги (метастазы в костях — 31,5 %, опухолевый асцит — 7,9 %, опухолевый плеврит — 3,6 %), так и нарушения протокола оценки объективного ответа в широкой практике. Мы отметили значимое увеличение ЧОО у больных с мультиорганным поражением по сравнению с пациентами, имевшими метастазы в одном органе ($p = 0,025$).

Медиана длительности объективного ответа у наших пациентов составила 16,6 мес, в регистрационном исследовании этот показатель достиг 26,7 мес. Возможно, истинная разница между полученными результатами меньше, так как в нашей серии наблюдений терапию продолжают получать 54,6 % больных, что значимо больше, чем 16,7 % в рукаве ИТТ CLEAR [3, 4], а различие

медиан продолжительности завершенной терапии между исследованием реальной практики и РКИ гораздо меньше (17,2 и 22,6 мес [3, 4] соответственно).

Некоторый интерес представляют также результаты лечения пациентов особых подгрупп. Так, у 11 больных с саркоматоидной дифференцировкой ПКР при низкой ЧОО (27,3 %) медиана ВБП достигла 13,9 мес, а 17-месячная ОВ составила 53 %. Эти результаты сопоставимы с данными субанализа РКИ CLEAR, согласно которым медианы ВБП и ОВ больных данной категории составили 11,1 и 41,0 мес соответственно [4].

В небольшой ($n = 11$) подгруппе наших пациентов с несветлоклеточным ПКР ЧОО и частота контроля над опухолью равнялись 54,5 и 100 % соответственно, медиана ВБП достигла 18,0 мес, медиана ОВ – 24 мес. Эти результаты сопоставимы с данными исследования KEYNOTE-B61 (50,6 и 82,3 %, 17,9 мес и НД при медиане наблюдения 22,8 мес соответственно) [6].

Ленватиниб с пембролизумабом у наших пациентов с резистентным ПКР ($n = 15$) продемонстрировал удовлетворительную эффективность (ЧОО – 40,0 %, медиана ВБП – 16,2 мес, медиана ОВ – 30,9 мес). В исследовании I/IIb фазы ленватиниб с пембролизумабом у больных распространенным раком почки, ранее получавших противоопухолевую терапию, обеспечивал сходные результаты: ЧОО при использовании комбинации после ТКИ составила 52,9 %, после лечения ингибиторами контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа – 58,7 %, медиана ВБП в данных подгруппах пациентов равнялась 11,8 и 11,6 мес соответственно, медиана ОВ – 30,3 и 32,1 мес соответственно [12]. Некоторые ретроспективные исследования также подтверждают приемлемую эффективность различных режимов ИТТ в последующих линиях лечения ПКР: в серии, включившей 17 больных с резистентным раком почки, ЧОО составила 29,4 %, частота контроля над опухолью – 64,7 %, медиана ВБП – 18,4 мес [13]. Тем не менее, для широкого применения данного подхода в реальной практике необходимо подтверждение его эффективности и безопасности в РКИ.

Ранее нами были опубликованы и обсуждены данные по токсичности и безопасности терапии ленватинибом и пембролизумабом у наших пациентов при медиане наблюдения 9,6 мес [7]. При увеличении медианы наблюдения на 7,5 мес мы не зарегистрировали новых [7] и ранее не описанных в литературе НЯ [3–6]. Отмечено увеличение частоты любых репортированных НЯ с 72,2 до 78,2 %, тяжелых НЯ – с 17,2 до 24,2 %, серьезных НЯ – с 6,0 до 9,7 %, ИОНЯ – с 15,9 до 17,0 % и тяжелых ИОНЯ – с 4,6 до 6,7 %. За период дополнитель-

ного наблюдения за больными зарегистрировано 2 (1,2 %) фатальных НЯ. Закономерно, что в связи с нарастанием частоты тяжелых и серьезных НЯ отмечено увеличение частоты редукций дозы ТКИ (с 21,2 до 26,7 %) и перерывов в терапии ленватинибом (с 13,9 до 26,7 %) и/или пембролизумабом (с 9,9 до 10,9 %), а также отмены ИТТ из-за токсичности (с 6,6 до 10,3 %) [7]. Тем не менее, профиль безопасности комбинации ленватиниба с пембролизумабом в широкой практике остается более благоприятным, чем в регистрационном исследовании, в рамках которого частота любых НЯ достигла 99 %, тяжелых НЯ – 84,9 %, НЯ V степени – 4,5 %, включая ассоциированные с лечением НЯ V степени – 1,1 % [3, 4].

Мы провели анализ влияния любых, тяжелых, серьезных НЯ и ИОНЯ, а также редукций дозы ТКИ, перерывов в лечении препаратами комбинации и отмены терапии из-за НЯ на показатели эффективности лечения. Зависимости ЧОО и ПО от указанных факторов не выявлено. Отмечено снижение ВБП при развитии любых НЯ и перерывах в терапии пембролизумабом, при этом независимое влияние на ВБП оказывали именно НЯ. Негативный вклад в показатели ОВ вносили тяжелые, серьезные НЯ и ИОНЯ. Независимым влиянием на ОВ обладали серьезные НЯ, которые привели к смерти 1,2 % пациентов. Взаимосвязи НЯ и прогноза больных, получающих ТКИ и терапию ингибиторами контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа, посвящен ряд публикаций, отражающих значимое улучшение показателей эффективности лечения при развитии тяжелой токсичности независимо от отмены терапии [14–16]. В доступной нам литературе мы не обнаружили работ, касающихся прогностического значения показателей безопасности ИТТ у больных ПКР. Однако токсичность комбинации ленватиниба с пембролизумабом при эндометриальной карциноме и раке шейки матки являлась предиктором ответа на терапию [17]. Полученные нами результаты о негативном влиянии токсичности на эффективность ИТТ ПКР имеют низкий уровень доказательности и требуют подтверждения при больших сроках наблюдения.

Заключение

Таким образом, по сравнению с регистрационным исследованием в реальной клинической практике у пациентов с распространенным ПКР комбинация ленватиниба с пембролизумабом обеспечивает меньшую ЧОО при сопоставимых показателях ВБП и ОВ и демонстрирует удовлетворительный профиль безопасности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Волкова М.И., Носов Д.А., Алексеев Б.Я. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2023;13(3s2):609–19.
Volkova M.I., Nosov D.A., Alekseev B.Ya. et al. Practical guidelines on drug treatment of renal cell carcinoma. Zlokachestvennyye opukholi. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines 2023;13(3s2):609–19. (In Russ.).
2. Motzer R.J., Jonasch E., Agarwal N. et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Kidney Cancer – v.1.2025. July 1, 2024.
3. 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(14):1289–300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716
4. Motzer R.J., Porta C., Eto M. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib in first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: final prespecified overall survival analysis of CLEAR, a phase III study. *J Clin Oncol* 2024;42(11):1222–8. DOI: 10.1200/JCO.23.01569
5. Albiges L., Gurney H., Atduv V. et al. Pembrolizumab plus lenvatinib as first-line therapy for advanced non-clear-cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-B61): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(8):881–91. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00276-0
6. Voss M., Gurney H., Atduv V. et al. ASCO GU 2024: First-line pembrolizumab plus lenvatinib for non-clear cell RCC: extended follow-up of the phase 2 KEYNOTE-B61 study. *Lancet Oncol* 2023;24(8):881–91. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00276-0
7. Волкова М.И., Калпинский А.С., Гончарова О.А. и др. Токсичность и безопасность комбинации левватиниба с пембролизумабом у больных распространенным почечноклеточным раком. Современная онкология 2024;26(1):39–47.
Volkova M.I., Kalpinskiy A.S., Goncharova O.A. et al. Toxicity and safety of the combination of lenvatinib with pembrolizumab in patients with advance renal cell cancer. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2024;26(1):39–47. (In Russ.).
8. Инструкция по медицинскому применению препарата левватиниб. Регистрационный номер: ЛП-003398-060720. Lenvatinib instructions for use. Registration number: ЛП-003398-060720. (In Russ.).
9. Инструкция по медицинскому применению препарата пембролизумаб. Регистрационный номер: ЛП-008684, 2022.
Pembrolizumab instructions for use. Registration number: ЛП-008684, 2022. (In Russ.).
10. 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
11. Freites-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* 2021;112(1):90–2. DOI:10.1016/j.ad.2019.05.00
12. Lee C.H., Yogesh Shah A., Rao A. et al. Final database lock results of the phase 2 cohort of lenvatinib + pembrolizumab for progressive disease after a PD-1/PD-L1-containing therapy in metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Oncologist* 2023;28(Suppl 1):S3–4.
13. Hamamoto S., Tasaki Y., Morikawa T. et al. Efficacy and safety of immuno-oncology plus tyrosine kinase inhibitors as late-line combination therapy for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Med* 2024;13(12):3365. DOI: 10.3390/jcm13123365
14. Liu Y., Zhou L., Chen Y. et al. Hypertension as a prognostic factor in metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol* 2019;19(1):49. DOI: 10.1186/s12894-019-0481-5
15. Волкова М.И., Калпинский А.С., Меньшиков К.В. и др. Эффективность и безопасность кабозантиниба у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: российское многоцентровое наблюдательное исследование. Онкоурология 2023;19(1):46–60. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-46-60
Volkova M.I., Kalpinskiy A.S., Men'shikov K.V. et al. Efficacy and safety of cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma patients: Russian multicenter observational study. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(1):46–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-46-60
16. Ikeda T., Ishihara H., Nemoto Y. et al. Prognostic impact of immune-related adverse events in metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab. *Urol Oncol* 2021;39(10):735.e9–5. DOI: 10.1016/j.urolonc.2021.05.012
17. Haight P.J., Brown M.D., Espelien B.M. et al. Predictors of toxicity and response to treatment with lenvatinib and pembrolizumab in patients with gynecologic malignancy. Presented at: Society of Gynecologic Oncology Winter Meeting; January 25–27, 2024; Olympic Valley, CA. Poster 509234.

Вклад авторов

М.И. Волкова, А.С. Калпинский, О.А. Гончарова, К.В. Меньшиков, О.А. Стативко, Е.В. Карабина, А.С. Дергунов, Н.И. Польшина, Е.Н. Александрова, А.А. Лебединец, А.К. Панов, А.В. Султанбаев, Е.А. Усынин, М.В. Волконский, В.В. Михалюк, Р.А. Зуков, Ю.В. Анжиганова, М.А. Гусниев, Е.Н. Игумнова, С.В. Кузьмичева, И.А. Покатаев, А.С. Ольшанская, Н.И. Первакова, Э.Л. Парсаданова, Т.А. Санникова, А.А. Быстров, Д.М. Дубовиченко, М.Р. Мухитова, В.А. Чубенко, К.А. Шкрет, М.Н. Горшенина, А.В. Семенов, М.К. Давлатова, А.Е. Косарева, О.А. Лутюшкина, О.А. Маслова, М.В. Махнутина, А.В. Мишина, М.Ж. Мурзалина, О.А. Подьячева, С.А. Калинин, О.А. Маилян, А.Р. Сафарова, К.О. Семенова, М.А. Строкова, Е.Ю. Урашкина, О.С. Шмыгина, О.Ю. Новикова: сбор данных и участие в написании текста статьи.

Authors' contributions

M.I. Volkova, A.S. Kalpinskiy, O.A. Goncharova, K.V. Menshikov, O.A. Stativko, E.V. Karabina, A.S. Dergunov, N.I. Polshina, E.N. Aleksandrova, A.A. Lebedinets, A.K. Panov, A.V. Sultanbaev, E.A. Usynin, M.V. Volkonsky, V.V. Mikhalyuk, R.A. Zukov, Yu.V. Anzhiganova, M.A. Gusniev, E.N. Igumnova, S.V. Kuzmicheva, I.A. Pokataev, A.S. Olshanskaya, N.I. Pervakova, E.L. Parsadanova, T.A. Sannikova, A.A. Bystrov, D.M. Dubovichenko, M.R. Mukhitova, V.A. Chubenko, K.A. Shkret, M.N. Gorshenina, A.V. Semenov, M.K. Davlatova, A.E. Kosareva, O.A. Lutoshkina, O.A. Maslova, M.V. Makhnutina, A.V. Mishina, M.Zh. Murzalina, O.A. Podyacheva, S.A. Kalinin, O.A. Mailyan, A.R. Safarova, K.O. Semenova, M.A. Strokov, E.Yu. Urashkina, O.S. Shmygina, O.Yu. Novikova: data collection and participation in writing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.И. Волкова / M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
А.С. Калпинский / A.S. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>
О.А. Гончарова / O.A. Goncharova: <https://orcid.org/0000-0002-6322-7144>
К.В. Меньшиков / K.V. Menshikov: <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>
О.А. Стативко / O.A. Stativko: <https://orcid.org/0009-0002-1084-1551>
Е.В. Карабина / E.V. Karabina: <https://orcid.org/0000-0001-6062-5318>
Н.И. Польшина / N.I. Polshina: <https://orcid.org/0000-0001-5417-0425>
А.А. Лебединец / A.A. Lebedinets: <https://orcid.org/0009-0002-0240-6656>
А.В. Султанбаев / A.V. Sultanbaev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>
Е.А. Усынин / E.A. Usynin: <https://orcid.org/0000-0001-7127-0188>
М.В. Волконский / M.V. Volkonsky: <https://orcid.org/0000-0003-4060-5015>
В.В. Михалюк / V.V. Mikhalyuk: <https://orcid.org/0009-0006-0220-085X>
Р.А. Зуков / R.A. Zukov: <https://orcid.org/0000-0003-1576-5930>
Ю.В. Анжиганова / Yu.V. Anzhiganova: <https://orcid.org/0000-0002-8388-466X>
М.А. Гусниев / M.A. Gusniev: <https://orcid.org/0000-0001-9538-8869>
Е.Н. Игумнова / E.N. Igumnova: <https://orcid.org/0009-0007-3428-9585>
И.А. Покатаев / I.A. Pokataev: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>
А.С. Олшанская / A.S. Olshanskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>
Т.А. Санникова / T.A. Sannikova: <https://orcid.org/0009-0002-6328-7785>
Д.М. Дубовиченко / D.M. Dubovichenko: <https://orcid.org/0000-0002-1287-0279>
М.Р. Мухитова / M.R. Mukhitova: <https://orcid.org/0000-0002-0741-624X>
В.А. Чубенко / V.A. Chubenko: <https://orcid.org/0000-0001-6644-6687>
К.А. Шкрет / K.A. Shkret: <https://orcid.org/0009-0009-6547-9095>
А.В. Семенов / A.V. Semenov: <https://orcid.org/0000-0002-5510-3336>
М.К. Давлатова / M.K. Davlatova: <https://orcid.org/0009-0008-3082-8569>
А.Е. Косарева / A.E. Kosareva: <https://orcid.org/0009-0002-6863-247X>
О.А. Лутоскина / O.A. Lutoshkina: <https://orcid.org/0009-0009-9188-7199>
А.В. Мишина / A.V. Mishina: <https://orcid.org/0009-0002-0311-1817>
М.Ж. Мурзалина / M.Zh. Murzalina: <https://orcid.org/0000-0003-0078-7467>
С.А. Калинин / S.A. Kalinin: <https://orcid.org/0000-0002-0694-7911>
О.А. Маилян / O.A. Mailyan: <https://orcid.org/0000-0002-9787-8842>
А.Р. Сафарова / A.R. Safarova: <https://orcid.org/0000-0002-2988-3746>
К.О. Семенова / K.O. Semenova: <https://orcid.org/0009-0002-0764-7790>
М.А. Строкова / M.A. Strokova: <https://orcid.org/0000-0002-3360-3401>
Е.Ю. Урашкина / E.Yu. Urashkina: <https://orcid.org/0009-0003-5085-5138>
О.С. Шмыгина / O.S. Shmygina: <https://orcid.org/0009-0007-4875-3203>
О.Ю. Новикова / O.Yu. Novikova: <https://orcid.org/0000-0002-0950-0648>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании Эйсай. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений. Авторы несут полную ответственность за содержание и редактирование публикации.
Funding. The authors declare that there is no external funding for the exploration. The publication was supported by company Eisai. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion. The authors are solely responsible for the content and editing of the publication.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all accompanying images within the manuscript.

Статья поступила: 28.08.2024. Принята к публикации: 19.09.2024. Опубликовано онлайн: 21.11.2024.
Article submitted: 28.08.2024. Accepted for publication: 19.09.2024. Published online: 21.11.2024.