

Результаты применения комбинации ленватиниба с пембролизумабом при метастатическом почечно-клеточном раке промежуточного и высокого риска в условиях реальной клинической практики*

И.В. Тимофеев¹, А.В. Султанбаев², Д.М. Дубовиченко³, М.Ж. Мурзалина⁴, А.А. Волков⁵, Р.В. Орлова⁶, И.А. Утяшев⁷, Г.Д. Малина⁸, М.И. Глузман⁶

¹АНО «Бюро по изучению рака»; Россия, 109147 Москва, пер. Маяковского, 2;

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, Республика Башкортостан, 450054 Уфа, пр-кт Октября, 73/1;

³ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»; Россия, 163045 Архангельск, пр-кт Обводный канал, 145, корп. 1;

⁴ГАУЗ «Оренбургский областной онкологический диспансер»; Россия, 460021 Оренбург, пр-кт Гагарина, 11;

⁵Центр ядерной медицины «ПЭТ-Технолоджи»; Россия, Республика Башкортостан, 450075 Уфа, ул. Рихарда Зорге, 58, стр. 2;

⁶ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;

⁷Медицинский центр Hadassah Medical Moscow; Россия, 121205 Москва, Большой бульвар, 46, стр. 1;

⁸ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская обл., п. Истра, 27

Контакты: Илья Валерьевич Тимофеев tsimafeyeu@gmail.com

Введение. Комбинация ленватиниба с пембролизумабом продемонстрировала высокую эффективность у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в исследовании III фазы CLEAR, однако пациенты группы высокого риска составляли лишь небольшую часть исследуемой популяции.

Цель исследования – в условиях реальной клинической практики оценить эффективность и безопасность комбинации ленватиниба с пембролизумабом у больных светлоклеточным метастатическим почечно-клеточным раком промежуточного и высокого риска согласно критериям Международного консорциума по лечению метастатического рака почки (International Metastatic RCC Database Consortium, IMDC).

Материалы и методы. В многоцентровом ретроспективном исследовании проанализированы данные 60 пациентов с медианой возраста 56 лет. К группе высокого риска отнесены 53 % пациентов, у 90 % больных были метастазы более чем в 2 органах. В качестве конечных точек были выбраны частота объективного ответа, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость и безопасность.

Результаты. Частота объективного ответа составила 48,33 %, частота контроля над заболеванием – 86,7 %, медиана выживаемости без прогрессирования – 19,0 мес. Нежелательные явления $\geq$ III степени тяжести были зафиксированы у 25 % пациентов, 33,3 % потребовалось снижение дозы ленватиниба.

Заключение. Комбинация ленватиниба с пембролизумабом продемонстрировала высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности в реальной клинической практике в популяции пациентов с распространенным заболеванием и высоким риском, что соответствует результатам, полученным в клинических испытаниях.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, ленватиниб, пембролизумаб, реальная клиническая практика, промежуточный и высокий риск

Для цитирования: Тимофеев И.В., Султанбаев А.В., Дубовиченко Д.М. и др. Результаты применения комбинации ленватиниба с пембролизумабом при метастатическом почечно-клеточном раке промежуточного и высокого риска в условиях реальной клинической практики. Онкоурология 2025;21(2):42–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-42-47>

*Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Tsimafeyeu I., Sultanbaev A., Dubovichenko D. et al. Real-world outcomes of lenvatinib plus pembrolizumab in intermediate- and poor-risk metastatic renal cell carcinoma. Explor Target Antitumor Ther 2025;6:1002305. Доступно по: <https://doi.org/10.37349/etat.2025.1002305>

Real-world outcomes of lenvatinib plus pembrolizumab in intermediate- and poor-risk metastatic renal cell carcinoma

I.V. Tsimafeyeu¹, A.V. Sultanbaev², D.M. Dubovichenko³, M.J. Murzalina⁴, A.A. Volkov⁵, R.V. Orlova⁶, I.A. Utyashev⁷, G.D. Malina⁸, M.I. Gluzman⁶

¹Bureau for Cancer Research; 2 Mayakovskogo Pereulok, Moscow 109147, Russia;

²Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Oktyabrya Prospekt, Ufa 450054, Russia;

³Arkhangelsk Regional Cancer Dispensary; Build. 1, 145 Obvodnyy Kanal Prospekt, Arkhangelsk 163045, Russia;

⁴Orenburg Regional Cancer Dispensary; 11 Gagarina Prospekt, Orenburg 460021, Russia;

⁵Nuclear Medical Center "PET Technology"; Build. 2, 58 Rikharda Zorge St., Ufa 450075, Russia;

⁶Saint-Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

⁷Hadassah Medical Moscow; Build. 1, 46 Bol'shoy Bulvar, Moscow 121205, Russia;

⁸Moscow Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow region 143515, Russia

Contacts: Ilya Valer'evich Tsimafeyeu tsimafeyeu@gmail.com

Background. The combination of lenvatinib and pembrolizumab demonstrated significant efficacy in the phase 3 CLEAR study for metastatic renal cell carcinoma (RCC). However, poor-risk patients represented only a small proportion of the trial population.

Aim. This multicenter retrospective cohort study assessed the real-world efficacy and safety of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with clear-cell metastatic RCC and intermediate or poor International Metastatic RCC Database Consortium risk.

Materials and methods. Outcomes included objective response rate, progression-free survival, overall survival, and safety. Sixty patients were analyzed, with a median age of 56 years. Poor risk was identified in 53 % of patients, and 90 % had metastases to ≥ 2 organs.

Results. Objective response rate was 48.33 %, disease control rate was 86.7 %, and median progression-free survival was 19.0 months. Grade ≥ 3 adverse events occurred in 25 % of patients, with 33.3 % requiring lenvatinib dose reductions.

Conclusion. Lenvatinib plus pembrolizumab demonstrated robust efficacy and a manageable safety profile in a real-world population with advanced disease and poor-risk features, consistent with outcomes reported in clinical trials.

Keywords: metastatic renal cell carcinoma, lenvatinib, pembrolizumab, real-world evidence, intermediate and poor risk

For citation: Tsimafeyeu I.V., Sultanbaev A.V., Dubovichenko D.M. et al. Real-world outcomes of lenvatinib plus pembrolizumab in intermediate- and poor-risk metastatic renal cell carcinoma. *Onkourologiya* = Cancer Urology 2025;21(2):42–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-42-47>

Введение

На долю почечно-клеточного рака (ПКР) приходится около 90 % всех случаев злокачественных новообразований почек, а самым распространенным гистологическим подтипом является светлоклеточный ПКР [1]. Примерно у 60 % пациентов наблюдается прогрессирование заболевания или метастазирование опухоли после хирургического лечения, поэтому им требуется системная терапия [2]. Достижения в области иммунотерапии и таргетных препаратов изменили подход к лечению метастатического светлоклеточного ПКР [3].

В исследовании III фазы CLEAR была продемонстрирована более высокая эффективность комбинации леватиниба (мультикиназный ингибитор) с пембролизумабом (ингибитор иммунных контрольных точек, связывающийся с рецептором программируемой клеточной гибели (PD-1)) по сравнению с сунитинибом, что было доказано более высокими показателями частоты ответа

на терапию и выживаемости [4]. Несмотря на обнадеживающие результаты, следует отметить, что в исследование CLEAR были включены лишь 9,3 % пациентов группы высокого риска по критериям Международного консорциума по лечению метастатического рака почки (International Metastatic RCC Database Consortium, IMDC) [5]. Данные реальной клинической практики, которые подтверждали бы эффективность комбинации леватиниба с пембролизумабом у пациентов групп высокого и промежуточного риска, ограничены.

Настоящее исследование направлено на восполнение этого пробела путем оценки эффективности и безопасности комбинации леватиниба с пембролизумабом в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

В многоцентровое ретроспективное когортное исследование включались пациенты с метастатическим

светлоклеточным ПКР, получавшие ленватиниб и пембролизумаб в качестве терапии 1-й линии в период с 2019 по 2023 г. Критериями включения были возраст ≥ 18 лет, высокий и промежуточный риск по критериям IMDC, а также наличие измеряемых опухолевых очагов в соответствии с классификацией ответа солидных опухолей RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) версии 1.1. Пациентов с предшествующей системной терапией, не поддающимися лечению метастазами в центральной нервной системе и не контролируемые сопутствующими заболеваниями (нестабильной стенокардией, недавним инфарктом миокарда, симптоматической застойной сердечной недостаточностью, приобретенными или унаследованными нарушениями свертываемости крови или тромбозом) в исследование не включали.

Участники исследования получали ленватиниб 20 мг/сут перорально в сочетании с внутривенным введением пембролизумаба в дозе 200 мг каждые 3 нед или 400 мг каждые 6 нед до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Коррекция дозы была доступна только для ленватиниба в случае развития токсических явлений.

В качестве первичной конечной точки была выбрана частота объективного ответа (ЧОО), определяемая как доля пациентов, достигших полного или частичного ответа на терапию. Вторичными конечными точками были выживаемость без прогрессирования (ВБП), общая выживаемость (ОВ), частота контроля над заболеванием, определяемая как доля пациентов с полным, частичным ответом или стабилизацией заболевания, а также безопасность, включая нежелательные явления, связанные с лечением (НЯСЛ), оцениваемые в соответствии с Общепринятыми терминологическими критериями для нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events (версия 5.0)).

Характеристики участников и их исходы (ЧОО, НЯСЛ) проанализированы с использованием описательной статистики. Для оценки ВБП и ОВ применяли метод Каплана–Майера с 95 % доверительными интервалами.

Данное исследование проводилось в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, и получило одобрение главных исследователей и исследовательской комиссии (номер протокола: KCRB12012023-01). Все пациенты дали письменное информированное согласие на получение иммунотаргетной терапии.

Результаты

В исследование были включены в общей сложности 60 пациентов (70 % — мужчины) с медианой возраста 56 лет (диапазон 36–73 года). Высокий риск по критериям IMDC был зафиксирован у 53 % пациентов, промежуточный риск — у 47 %. У большинства

участников (90 %) было выявлено более 2 очагов метастазирования, включая метастазы в печени (33 %) и костях (15 %). Саркоматоидные признаки наблюдались у 18,3 % опухолей. В табл. 1 представлены основные характеристики пациентов.

Медиана длительности терапии ленватинибом и пембролизумабом составила 15,7 мес. ЧОО достигла 48,33 %, при этом у 5,0 % больных наблюдался полный ответ, а у 43,33 % — частичный. Стабилизация заболевания зафиксирована у 38,33 % пациентов, а частота контроля над заболеванием составила 86,7 % (табл. 2). При медиане периода наблюдения 20,4 мес медиана ВБП составила 19,0 мес (95 % доверительный интервал 9,38–28,62) (рис. 1). Медиана ОВ не была достигнута на момент проведения анализа.

У 15 (25 %) пациентов наблюдались НЯСЛ $\geq$ III степени тяжести, среди них самыми распространенными были гипертония (13,3 %), повышенная утомляемость (8,3 %) и диарея (8,3 %) (табл. 3). Снижение дозы ленватиниба потребовалось 20 (33,3 %) пациентам,

Таблица 1. Характеристики пациентов ($n = 60$)

Показатель	Значение
Медиана возраста (диапазон), лет	56 (36–73)
Саркоматоидный компонент, n (%)	11 (18,3)
Количество органов с метастазами, n (%): 1 ≥ 2	6 (10) 54 (90)
Локализация метастазов, n (%): легкие лимфатические узлы печень кости мягкие ткани надпочечники головной мозг	40 (67) 40 (67) 20 (33) 9 (15) 8 (13) 7 (12) 2 (3)
Опухолевый тромб, n (%)	4 (7)
Статус по шкале ECOG, n (%): 0 1 2 3	6 (10) 39 (65) 12 (20) 3 (5)
Нефрэктомия в прошлом, n (%): да нет	52 (87) 8 (13)
Риск по критериям IMDC, n (%): промежуточный высокий	28 (47) 32 (53)

Примечание. ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC — International Metastatic RCC Database Consortium (Международный консорциум по лечению метастатического рака почки).

а 3 (5 %) прекратили прием ленватиниба из-за токсичности. Сообщений о прекращении приема пембролизумаба не было.

Таблица 2. Противоопухолевая активность ленватиниба с пембролизумабом в условиях реальной клинической практики

Показатель	n (%)
Полный ответ	3 (5,0)
Частичный ответ	26 (43,33)
Частота объективного ответа	29 (48,33)
Стабилизация заболевания	23 (38,33)
Частота контроля над заболеванием	52 (86,7)
Прогрессирование заболевания	8 (13,3)

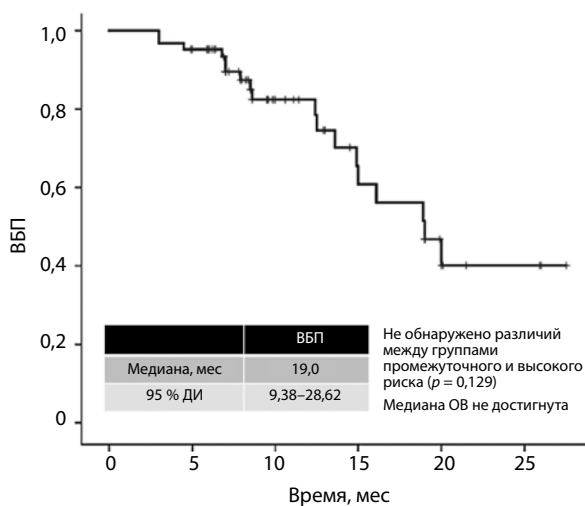


Рис. 1. Кривая Каплана–Майера для выживаемости без прогрессирования (ВБП). ДИ – доверительный интервал; ОВ – общая выживаемость

Таблица 3. Нежелательные явления $\geq$ III степени тяжести

Нежелательные явления, связанные с лечением	n (%)
Все нежелательные явления $\geq$ III степени тяжести	15 (25,0)
Повышенная утомляемость	5 (8,3)
Диарея	5 (8,3)
Гипотиреоз	3 (5,0)
Протеинурия	2 (3,3)
Снижение аппетита	1 (1,7)
Тошнота	1 (1,7)
Анемия	1 (1,7)
Стоматит	1 (1,7)

Обсуждение

Результаты нашего исследования в условиях реальной клинической практики демонстрирует высокую эффективность и приемлемую безопасность комбинации ленватиниба с пембролизумабом у пациентов с метастатическим светлоклеточным ПКР промежуточного и высокого риска, что дополняет результаты исследования CLEAR.

В текущем исследовании ЧОО составила 48,33 %, что было ниже данного показателя в исследовании CLEAR (71,3 %) [6]. Это расхождение может быть объяснено различиями в популяциях пациентов, включенных в исследование. В нашей когорте было больше пациентов с высоким риском (53 % против 9,3 %), наблюдалась большая распространенность метастазов (≥ 2 очагов метастазирования у 90 % против 71,3 %), а также имело место большее число опухолей с саркоматоидными признаками (18,3 % против 7,9 %). Хорошо известно, что эти факторы отрицательно влияют на исходы, что еще раз указывает на сложность лечения пациентов с метастатическим светлоклеточным ПКР в условиях реальной клинической практики. В первом исследовании в реальной клинической практике, в котором оценивались результаты применения ленватиниба с пембролизумабом при метастатическом светлоклеточном ПКР у пациентов, ранее не получавших лечения, сообщалось о более высокой ЧОО – 66 % [7]. Вероятно, это может быть связано с включением пациентов с более благоприятным прогнозом по шкале IMDC, доля которых составила 14 % в когорте из 50 участников.

Медиана ВБП составила 19,0 мес, что несколько ниже, чем в исследовании CLEAR (23,9 мес). Возможно, отчасти это определялось наличием метастазов в печени у трети наших пациентов, что чаще всего ассоциировано с неблагоприятным прогнозом из-за поражений печени при метастатическом светлоклеточном ПКР. Другие локализации метастазирования, такие как кости, головной мозг, надпочечники и сосуды (опухолевый тромб), традиционно рассматриваемые как прогностически неблагоприятные, тоже могли повлиять на ВБП.

Важно отметить, что профиль безопасности комбинации ленватиниба с пембролизумабом в текущем исследовании был сопоставим с таковым в проспективных исследованиях. Частота НЯСЛ $\geq$ III степени тяжести была значительно ниже, чем в исследовании CLEAR (25 % против 84,9 %), что, вероятно, отражает более консервативную тактику при корректировке доз в рутинной клинической практике. Снижение дозы ленватиниба, проведенное у трети пациентов, позволило смягчить токсичность без ущерба для эффективности, что подчеркивает важность индивидуальной корректировки доз в процессе лечения. При этом в ранее проведенном японском исследовании нежелательные явления наблюдались у всех пациентов (100 %), в 66 % случаев сообщалось о НЯСЛ

≥III степени тяжести [7]. Меньшее число пациентов с серьезными нежелательными явлениями, наблюдаемое в нашем исследовании, может быть объяснено накопленным практическим опытом применения иммунотаргетной терапии и упреждающим лечением НЯСЛ на ранних стадиях.

Комбинация лenvатиниба с пембролизумабом остается оптимальным вариантом лечения пациентов с метастатическим светлоклеточным ПКР с промежуточным и высоким риском. Его комбинированный механизм действия, объединяющий ингибирование фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)/рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) с блокадой иммунных контрольных точек [8, 9], обеспечивает широкую эффективность при различных формах заболевания, включая случаи саркоматоидной дифференцировки и множественных метастазов [10].

Тем не менее наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, это ретроспективный дизайн и опора на реальные клинические данные, что может привести к некоторой предвзятости при отборе пациентов и отчетности, поскольку методы лечения и стандарты документации могут различаться в разных центрах. Во-вторых, относительно небольшой размер выборки ограничивает возможность обобщения полученных результатов и формирования заключений на

их основании, а также снижает статистическую эффективность анализа подгрупп. В-третьих, из-за отсутствия прямого сравнительного анализа трудно сделать окончательные выводы об относительной эффективности и безопасности этой схемы лечения по сравнению с другими препаратами 1-й линии у аналогичных пациентов. Для подтверждения полученных результатов необходимы проспективные исследования с более масштабными когортами участников и с интеграцией различных биомаркеров.

Заключение

В целом результаты нашего исследования в условиях реальной клинической практики подтверждают эффективность и безопасность комбинации лenvатиниба с пембролизумабом у пациентов с метастатическим светлоклеточным ПКР промежуточного и высокого риска. Показатели ЧОО, ВБП и токсичности, наблюдаемые в нашей выборке, подтверждают возможность использования данной комбинации препаратов в качестве терапии 1-й линии, особенно у пациентов с распространенным заболеванием и неблагоприятным прогнозом. Будущие исследования также должны быть направлены на выявление прогностических биомаркеров и оптимизацию подходов к последующему лечению, чтобы улучшить исходы в этой сложной группе пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tsimafeyeu I., Zolotareva T., Varlamov S. et al. Five-year survival of patients with metastatic renal cell carcinoma in the Russian Federation: results from the RENSUR5 registry. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:e1069–72. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.07.017
2. Tsimafeyeu I., Shatkovskaya O., Krasny S. et al. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma in Russia, Kazakhstan, and Belarus: a report from the RENSUR3 registry. *Cancer Rep (Hoboken)* 2021;4:e1331. DOI: 10.1002/cnr2.1331
3. Barragan-Carrillo R., Saad E., Saliby R. et al. First and second-line treatments in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2025;87:143–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2024.10.019
4. Motzer R.J., Porta C., Eto M. et al. Biomarker analyses from the phase III randomized CLEAR trial: lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2025;36:375–86. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.12.003
5. Choueiri T.K., Eto M., Motzer R. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): extended follow-up from the phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2023;24:228–38. Erratum in: *Lancet Oncol* 2023;24:e146. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00049-9
6. Motzer R.J., Porta C., Eto M. et al.; CLEAR Trial Investigators. 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;42:1222–8. DOI: 10.1200/JCO.23.01569
7. Hara T., Suzuki K., Okamura Y. et al. Efficacy and safety of lenvatinib and pembrolizumab as first-line treatment for advanced renal cell carcinoma patients: real-world experience in Japan. *Int J Clin Oncol* 2024;29:1931–6. DOI: 10.1007/s10147-024-02633-w
8. Dutcher J.P., Flippot R., Fallah J., Escudier B. On the shoulders of giants: the evolution of renal cell carcinoma treatment – cytokines, targeted therapy, and immunotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2020;40:1–18. DOI: 10.1200/EDBK_280817
9. Roskoski R. Jr. Combination immune checkpoint and targeted protein kinase inhibitors for the treatment of renal cell carcinomas. *Pharmacol Res* 2024;203:107181. DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107181
10. Grünwald V., Powles T., Eto M. et al. Corrigendum: Phase 3 CLEAR study in patients with advanced renal cell carcinoma: outcomes in subgroups for the lenvatinib-plus-pembrolizumab and sunitinib arms. *Front Oncol* 2024;13:1343027. Erratum for: *Front Oncol* 2023;13:1223282. DOI: 10.3389/fonc.2023.1343027

Благодарность

Предыдущее представление результатов: данные этого исследования частично представлялись на конференции ESMO Asia Meeting 2024 в Сингапуре; резюме, включающее некоторые результаты, было опубликовано в сборнике материалов конференции в Annals of Oncology ([https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(24\)04371-0/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(24)04371-0/fulltext)).

Вклад авторов

И.В. Тимофеев: разработка концепции, сбор данных, формальный анализ, проведение исследования, администрирование проекта, написание статьи, рецензирование и редактирование статьи;

А.В. Султанбаев, Д.М. Дубовиченко, М.Ж. Мурзалина, А.А. Волков, Р.В. Орлова, И.А. Утяшев, Г.Д. Малина, М.И. Глузман: разработка концепции, сбор данных, проведение исследования, написание статьи, рецензирование и редактирование статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование было одобрено Институциональным комитетом по этике (Бюро по изучению рака, Москва), протокол № KCRB12012023-01. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Доступность данных и материалов. Исходные данные недоступны по соображениям конфиденциальности.