

Для цитирования: Обсуждение подходов к лечению больных метастатическим почечно-клеточным раком: резолюция по итогам совещания экспертов. Онкоурология 2025;21(1):126–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-126-129>

For citation: Approaches to the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: resolution following the experts meeting. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(1):126–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-126-129>

Обсуждение подходов к лечению больных метастатическим почечно-клеточным раком: резолюция по итогам совещания экспертов

Approaches to the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: resolution following the experts meeting

27 июня 2024 г.

27 июня 2024 г. в ГАУЗ НО «НИИ клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» состоялось совещание экспертов «Изменение парадигмы лечения пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком» в целях обсуждения существующих подходов к терапии распространенного почечно-клеточного рака в Нижнем Новгороде и Нижегородской области, нерешенных задач по оказанию помощи больным на разных этапах, накопленного опыта применения комбинированной иммунотаргетной терапии, критериев выбора 1-й линии терапии при светлоклеточном и несветлоклеточном почечно-клеточном раке, изменения подхода к выбору 1-й линии терапии с 2024 г. в связи с обновлением Клинических рекомендаций Минздрава Российской Федерации по лечению рака почки от 06.12.2023.

Экспертами были представлены эпидемиологические данные по Нижегородской области. Согласно дополненным данным, на конец 2024 г. было зарегистрировано 684 больных почечно-клеточным раком (ПКР), из них 119 (17,3 %) пациентов на момент постановки диагноза имели IV стадию заболевания. Медиана возраста больных составила 62 года. Наиболее распространенными локализациями метастазов рака почки являлись легкие (66 %), кости (29 %), печень (5 %), поджелудочная железа (6 %); 40 % пациентов имели опухолевое поражение 2 и более локализаций. Эти данные свидетельствуют о несомненной актуальности проблемы лекарственной терапии метастатического ПКР (мПКР).

В докладе, посвященном выбору терапии 1-й линии у больных мПКР, было отмечено, что, согласно Клиническим рекомендациям Минздрава Российской Федерации (КР МЗ РФ) от 06.12.2023, комбинации левватиниба с пембролизумабом, акситиниба с пембролизумабом и кабозантиниба с ниволумабом являются режимами предпочтения у всех ранее не леченных больных диссеминированным светлоклеточным раком

почки, независимо от группы прогноза по шкале IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки) [1–4].

Для пациентов групп промежуточного и плохого прогноза по шкале IMDC к перечисленным опциям добавляется двойная иммунокомбинация, доказавшая свою эффективность у пациентов данной группы.

Показанием для включения комбинации левватиниба с пембролизумабом в режимы предпочтения для всех пациентов с мПКР независимо от группы прогноза по IMDC явились результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) III фазы CLEAR, продемонстрировавшего значимое преимущество левватиниба с пембролизумабом по сравнению с ранее существовавшим стандартом 1-й линии терапии мПКР сунитинибом. По данным финального анализа CLEAR, иммунотаргетная комбинация статистически значимо увеличивала медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП), являвшейся первичной конечной точкой исследования, с 9,2 до 23,9 мес (отношение рисков (ОР) 0,47; 95 % доверительный

интервал (ДИ) 0,38–0,57), а также снижала риск смерти на 21 % (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,63–0,99) и повышала частоту объективного ответа (ЧОО) с 36,7 до 71,3 % [5, 6].

У пациентов групп промежуточного и неблагоприятного прогноза по IMDC комбинация левватиниба с пембролизумабом обеспечивала значимое преимущество в показателях ВБП — 22,1 мес против 5,9 мес в группе сунитиниба (ОР 0,43; 95 % ДИ 0,34–0,55); медиана общей выживаемости (ОВ) в группе комбинации составила 47,9 мес против 34,3 мес в группе сунитиниба (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,57–0,96), ЧОО — 72,4 и 28,8 % соответственно.

В группе благоприятного прогноза по IMDC комбинация достоверно увеличивала ВБП (28,6 мес против 12,9 мес в группе сунитиниба (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,35–0,71)) и ЧОО (68,2 % против 50,8 %) при частоте полных ответов, достигающей 20,9 %, однако разница результатов в отношении ОВ не достигла статистической значимости (ОР 0,94; 95 % ДИ 0,58–1,52).

Подгрупповой анализ РКИ CLEAR продемонстрировал, что наибольшее преимущество в показателях ОВ и ВБП комбинация левватиниба с пембролизумабом предоставляет пациентам с неудаленной первичной опухолью и прогностически неблагоприятными локализациями метастазов (печень, кости) [6–8].

Почечно-клеточный рак с саркоматоидной дифференцировкой

В качестве предпочтительных режимов при саркоматоидной дифференцировке рака почки в КР МЗ РФ фигурируют комбинации, основанные на ниволумабе (с кабозантинибом или ипилимумабом), которые в субанализах регистрационных РКИ достоверно увеличивали ОВ и ВБП по сравнению с сунитинибом у пациентов этой популяции. В исследовании широкой клинической практики было показано, что комбинированная иммунотерапия ассоциирована с большей ЧОО при саркоматоидной дифференцировке опухоли по сравнению с иммунотаргетной терапией.

В исследовании CLEAR подгруппа пациентов с саркоматоидной дифференцировкой была немногочисленна ($n = 49$), тем не менее левватиниб с пембролизумабом обеспечивал достоверное увеличение ВБП, разница результатов в отношении ОВ не достигла статистической значимости [9]. Эти данные позволили внести комбинацию в список альтернативных режимов в КР МЗ РФ от 06.12.2023 для терапии пациентов с саркоматоидной дифференцировкой опухоли.

Несветлоклеточный почечно-клеточный рак

Экспертами были представлены данные о современных возможностях противоопухолевой терапии несветлоклеточного ПКР (нПКР). Наиболее распространенными вариантами нПКР являются папиллярный (10–15 %) и хромофобный (5–8 %), другие

гистологические типы встречаются гораздо реже. Верификация нПКР представляет собой значительные трудности и ассоциирована с высокой частотой морфологических ошибок. Отмечено, что монотерапия тирозинкиназными ингибиторами, блокаторами mTOR, а также моноиммунотерапия ингибиторами PD-1 и комбинированная иммунотерапия обладают низкой эффективностью у пациентов данной категории. Наибольшая частота ответов отмечается при папиллярном, наименьшая — при хромофобном нПКР. При раке собирательных трубочек описаны эффекты, достигнутые на фоне химиотерапии, основанной на препаратах платины. При папиллярном раке почки, ассоциированном с высокой частотой мутаций *cMET*, эффективность MET-ингибиторов выше, чем у ингибиторов тирозинкиназ [10].

В КР МЗ РФ стандартом 1-й линии терапии папиллярного мПКР является MET-ингибитор кабозантиниб. Комбинация ниволумаба с кабозантинибом в исследовании II фазы (любой нПКР, $n = 40$) позволила добиться ЧОО 54 % (при папиллярном ПКР — 47 %). Комбинация левватиниба с пембролизумабом, изучавшаяся в однорукавном исследовании II фазы KEYNOTE-V61, включившем 152 больных нПКР, продемонстрировала высокую противоопухолевую активность с ЧОО 49 % при частоте полных ответов 6 %. Объективные ответы регистрировались при всех вариантах нПКР, включая папиллярный (ЧОО 54 %) и хромофобный (ЧОО 28 %). Иммунотаргетные комбинации являются альтернативными режимами для терапии 1-й линии при нПКР [11–18]. По данным исследования SUNNIFORECAST, двойная иммунотерапия также может быть рекомендована при несветлоклеточном раке почки и наличии саркоматоидной дифференцировки [19].

Место сунитиниба в терапии метастатического почечно-клеточного рака

С учетом разных возможностей в различных регионах в плане лекарственного обеспечения не всегда назначается комбинированное лечение мПКР в 1-й линии всем больным. В связи с этим у пациентов группы благоприятного прогноза безотягощающих факторов (без высокой опухолевой нагрузки, выраженного болевого синдрома (5 и более баллов по визуальной аналоговой шкале), наличия метастазов в жизненно важных органах и угрозы быстрой декомпенсации в случае их незначительного увеличения) допустима терапия сунитинибом.

Двойная иммунотерапия

По данным исследования CheckMate 214, комбинация ипилимумаба с ниволумабом у больных светлоклеточным ПКР промежуточного и неблагоприятного прогноза увеличивала медиану ВБП с 8,5 до 12,4 мес

в группе двойной иммунотерапии (ОР 0,73; 95 % ДИ 0,61–0,87), медиана ОВ у пациентов группы ипилиму-маба с ниволумабом составила 46,7 мес против 26,0 мес в группе сунитиниба (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,59–0,81). ЧОО в группе двойной иммунотерапии была невысокой – 42 %, но ответы были длительными, медиана длительности ответа составила 82,8 мес [20].

По мнению экспертов, определенная группа пациентов может получить максимальную пользу от данного вида терапии. Это больные с бессимптомным течением опухолевого процесса и отсутствием болевого синдрома, статусом Карновского >80 % и так называемыми «благоприятными сайтами метастазирования» (лимфатические узлы и легкие).

После обсуждения представленных данных участниками совещания были предложены **критерии селекции кандидатов для иммунотаргетной терапии левватинибом с пембролизумабом**:

- больные светлоклеточным мПКР групп промежуточного и неблагоприятного прогноза по шкале IMDC;
- больные светлоклеточным и несветлоклеточным мПКР группы благоприятного прогноза при на-

личии следующихотягощающих факторов, не входящих в прогностическую шкалу IMDC:

- высокая опухолевая нагрузка,
- выраженный болевой синдром (5 и более баллов по визуальной аналоговой шкале), обусловленный опухолью,
- наличие метастазов в жизненно важных органах с угрозой быстрой декомпенсации в случае незначительного увеличения метастазов;
- больные светлоклеточным и несветлоклеточным мПКР с неудаленной первичной опухолью и малым объемом поражения (малой опухолевой нагрузкой) с возможностью в дальнейшем циторедуктивного вмешательства при наличии ответа на терапию;
- пациенты вышеперечисленных категорий:
 - с отсутствием прорастания опухоли в крупные сосуды,
 - отсутствием неконтролируемой артериальной гипертензии,
 - хорошей комплаентностью к лечению,
 - статусом Карновского >70 % (по шкале ECOG >2 (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака)).

ЭКСПЕРТЫ:

Гамаюнов Сергей Викторович, д.м.н., главный врач ГАУЗ НО «НИИ клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», главный внештатный специалист-онколог Министерства здравоохранения Нижегородской области (Нижний Новгород)

Носов Дмитрий Александрович, профессор РАН, д.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, главный внештатный онколог Главного медицинского управления Управления делами Президента Российской Федерации (Москва)

Строяковский Даниил Львович, к.м.н., заведующий химиотерапевтическим отделением ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Абдельгафур Омар Ахмед Юсри Мохамед Закария, д.м.н., заведующий онкологическим отделением № 11 химиотерапии, дневной стационар ГАУЗ НО «НИИ клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (Нижний Новгород)

Белоглазова Наталья Алексеевна, заместитель главного врача по организационно-методической работе ГАУЗ НО «НИИ клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (Нижний Новгород)

Овчинникова Елена Георгиевна, к.м.н., заведующая дневным стационаром ГАУЗ НО «НИИ клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (Нижний Новгород)

Осипов Михаил Анатольевич, к.м.н., руководитель координационного центра противоопухолевой лекарственной терапии, заведующий онкологическим отделением № 4 химиотерапии, дневной стационар ГАУЗ НО «НИИ клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (Нижний Новгород)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рак паренхимы почки. Клинические рекомендации Минздрава России. 2023. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/10_4 (дата обращения: 01.02.2024). Renal parenchyma cancer. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/10_4 (date of access: 01.02.2024). (In Russ.).
2. Motzer R.J., Porta C., Eto M. et al. Phase 3 trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) or everolimus (EVE) *versus* sunitinib (SUN) monotherapy as a first-line treatment for patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) (CLEAR study). *J Clin Oncol* 2021;39(suppl 6):269. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.269
3. Nocera L., Karakiewicz P.I., Wenzel M. et al. Clinical outcomes and adverse events after first-line treatment in metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *J Urol* 2022;207(1):16–24. DOI: 10.1097/JU.0000000000002252
4. Волкова М.И., Алексеев Б.Я., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточно-го рака. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO 2022;3s2(12):579–88. Volkova M.I., Alekseev B.Ya., Gladkov O.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of renal cell carcinoma. *Zlokachestvennyye opukholi: prakticheskie rekomendatsii* = Malignant Tumors: Practical Recommendations RUSSCO 2022;3s2(12):579–88. (In Russ.).
5. Motzer R., Porta C., Eto M. et al. Final prespecified overall survival (OS) analysis of CLEAR: 4-year follow-up of lenvatinib plus pembrolizumab (L+P) *vs* sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 2023;41.16_suppl:4502–4502. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4502
6. Grunwald V. Poster presented at the ASCO Annual Meeting. 04–08 June, 2021. Virtual Format; abstract # 4560.
7. Zang P.D., Angeles A., Dorff T.B. et al. Immuno-oncology advances in genitourinary cancers. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2024;44(2):e430428. DOI: 10.1200/EDBK_43042
8. Grunwald 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;13:1223282. DOI: 10.3389/fonc.2023.1223282
9. Sawaya G.B.N., Dragomir A., Wood L.A. et al. Real-world assessment of clinical outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma with or without sarcomatoid features treated with first-line systemic therapies. *Eur Urol Oncol* 2024;7(3):570–80. DOI: 10.1016/j.euo.2023.11.016
10. Barata P., Tangen C., Plets M. et al. Final overall survival analysis of S1500: a randomized, phase II study comparing sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib in advanced papillary renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2024;42(33):3911–6. DOI: 10.1200/JCO.24.00767
11. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney cancer, version 2.2024. NCCN. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf (date of access: 03.02.2024).
12. 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(3):228–38. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00049-9
13. Motzer R., Porta C., Alekseev B. et al. Health-related quality-of-life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus *versus* sunitinib (CLEAR): a randomised, phase 3 study [published online ahead of print, 2022 Apr 27]. *Lancet Oncol* 2022;(6):768–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00212-1
14. Albiges L., Tannir N.M., Burotto M. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open* 2020;5(6):e001079. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-001079
15. Powles T., Plimack E.R., Soulieres D. et al. Pembrolizumab plus axitinib *versus* sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol* 2020;21(12):e553]. *Lancet Oncol* 2020;21(12):1563–73. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8
16. Choueiri T.K., Powles T., Burotto M. et al. Nivolumab plus cabozantinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(9):829–41. DOI: 10.1056/NEJMoa2026982
17. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J. et al. Avelumab plus axitinib *versus* sunitinib for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1103–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1816047
18. Suarez C., Larkin J.M.G., Patel P. et al. Phase II study investigating the safety and efficacy of savolitinib and durvalumab in metastatic papillary renal cancer (CALYPSO) [published correction appears in *J Clin Oncol* 2023;41(23):3961]. *J Clin Oncol* 2023;41(14):2493–502. DOI: 10.1200/JCO.22.01414
19. Bergmann L., Albiges L., Ahrens M. et al. Interdisciplinary Renal Cell Carcinoma Working Group of the DKG (IAGN). Prospective randomised phase-II trial of ipilimumab/nivolumab *versus* standard of care in non-clear cell renal cell cancer – results of the SUNNIFORECAST trial. *Ann Oncol* 2025;S0923-7534(25)00124-3. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.03.016
20. Tannir N.M., Albigès L., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 8-year follow-up results of efficacy and safety from the phase III CheckMate 214 trial. *Ann Oncol* 2024;35(11):1026–38. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.07.727