

Эффективность комбинации авелумаба и акситиниба в зависимости от степени распространения метастатического почечно-клеточного рака: подгрупповой анализ исследования RAVE-Renal

В.А. Чубенко¹, О.В. Бакланова², А.С. Калпинский³, С.З. Сафина⁴, А.А. Лебединец⁵, В.В. Петкау⁶,
Э.Л. Парсаданова⁷, Ю.В. Анжиганова⁸, О.Ю. Новикова⁹, В.С. Брагина¹⁰, Е.В. Ткачева¹¹, А.О. Шкурят⁵,
М.И. Глузман¹², Р.А. Зуков^{8, 13}, И.В. Тимофеев¹⁴

¹ГБУЗ «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;

²ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; Россия, 664035 Иркутск, ул. Фрунзе, 32;

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;

⁴ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала»; Россия, Республика Татарстан, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

⁵ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, пр-кт Луначарского, 45 корп. 2, лит. А;

⁶ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;

⁷ГБУЗ «Сахалинский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 693010 Южно-Сахалинск, ул. Горького, 3;

⁸КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;

⁹КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии» Минздрава Хабаровского края; Россия, 680042 Хабаровск, Воронежское шоссе, 164;

¹⁰ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 170008 Тверь, ул. 15 лет Октября, 57/37;

¹¹ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»; Россия, 690105 Владивосток, ул. Русская, 59;

¹²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

¹³ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

¹⁴АНО «Бюро по изучению рака»; Россия, 109147 Москва, Маяковского пер., 2

Контакты: Илья Валерьевич Тимофеев tsimafeyeu@gmail.com

Введение. В проспективных рандомизированных исследованиях иммунотаргетная терапия продемонстрировала впечатляющие результаты и стала стандартом лечения пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком.

Цель настоящего анализа в рамках исследования реальной практики RAVE-Renal – оценка эффективности комбинации авелумаба и акситиниба в зависимости от степени распространения заболевания и наличия метастазов в печени и костях.

Материалы и методы. RAVE-Renal – многоцентровое амбиспективное исследование, в которое включены нелеченные пациенты с гистологически подтвержденным метастатическим почечно-клеточным раком и измеряемыми очагами. Пациенты получали авелумаб (800 мг каждые 2 нед) и акситиниб (5 мг 2 раза в день). Первичными конечными точками были медиана выживаемости без прогрессирования и частота объективных ответов. Вторичными конечными точками – медиана общей выживаемости, 1-летняя общая выживаемость и безопасность. Подгрупповой анализ оценивал медиану выживаемости без прогрессирования и частоту объективных ответов в группах пациентов с метастазами в ≥ 2 органах, метастазами в костях и печени.

Результаты. Всего были включены 125 пациентов из 13 центров, медиана наблюдения составила 16,1 мес. Медиана возраста пациентов – 61 год. Исследуемая популяция включала 35,3 % пациентов с благоприятным, 49 % с промежуточным и 15,7 % с неблагоприятным прогнозом по IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки). В общей популяции медиана выживаемости без прогрессирования составила 14,9 мес, частота объективных ответов – 44,3 %. В группе пациентов с метастазами в ≥ 2 органах эти показатели составили 13,0 мес и 36,7 % (все $p > 0,05$), в группе пациентов с метастазами в костях – 6,5 мес ($p = 0,160$) и 23,5 % ($p = 0,0148$), в группе пациентов с метастазами в печени – 17,6 мес и 45,5 % (все $p > 0,05$) соответственно.

Заключение. С учетом отсутствия различий в эффективности терапии авелумабом и акситинибом в сложной группе пациентов с распространенным заболеванием и поражением печени и костей можно сделать вывод об универсальности комбинации и целесообразности ее использования вне зависимости от этих факторов в реальной практике.

Ключевые слова: авелумаб, акситиниб, терапия 1-й линии, почечно-клеточный рак, метастаз в печени, метастаз в костях, амбиспективное исследование RAVE-Renal

Для цитирования: Чубенко В.А., Бакланова О.В., Калпинский А.С. и др. Эффективность комбинации авелумаба и акситиниба в зависимости от степени распространения метастатического почечно-клеточного рака: подгрупповой анализ исследования RAVE-Renal. Онкоурология 2025;21(2):25–32.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-25-32>

Efficacy of avelumab and axitinib depending on disease burden in patients with metastatic renal cell carcinoma: a subgroup analysis of the RAVE-Renal trial

V.A. Chubenko¹, O.V. Baklanova², A.S. Kalpinskiy³, S.Z. Safina⁴, A.A. Lebedinets⁵, V.V. Petkau⁶, E.L. Parsadanova⁷, Yu.V. Anzhiganova⁸, O.Yu. Novikova⁹, V.S. Bragina¹⁰, E.V. Tkacheva¹¹, A.O. Shkurat⁵, M.I. Gluzman¹², R.A. Zukov^{8,13}, I.V. Tsimafeyeu¹⁴

¹Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological); Lit. A, 68A Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia;

²Regional Oncology Dispensary; 32 Frunze St., Irkutsk 664035, Russia;

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

⁴Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan named after prof. M.Z. Sigal; 29 Sibirskiy Trakt St., Kazan 420029, Russia;

⁵Leningrad Regional Clinical Hospital; Lit. A, Build. 2, 45 Lunacharskogo Prospekt, Saint-Petersburg 194291, Russia;

⁶Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Yekaterinburg 620028, Russia;

⁷Sakhalin Regional Clinical Oncology Dispensary; 3 Gor'kogo St., Yuzhno-Sakhalinsk 693010, Russia;

⁸A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16 1-ya Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;

⁹Regional Clinical Oncology Center, Ministry of Health of Khabarovsk Krai; 164 Voronezhskoe Shosse, Khabarovsk 680042, Russia;

¹⁰Tver Regional Clinical Oncology Dispensary; 57/37 15 Let Oktyabrya St., Tver 170008, Russia;

¹¹Primorsky Regional Oncology Dispensary; 59 Russkaya St., Vladivostok 690105, Russia;

¹²Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

¹³V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

¹⁴Bureau for Cancer Research; 2 Mayakovskogo Pereulok, Moscow 109147, Russia

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

Background. Immunotherapies and targeted therapies have demonstrated significant efficacy in prospective randomized trials establishing them as the standard of care for patients with metastatic renal cell carcinoma.

This analysis, part of the RAVE-Renal real-world study, aimed to evaluate the effectiveness of avelumab plus axitinib based on disease burden and the presence of liver and bone metastases.

Materials and methods. The RAVE-Renal trial was a multicenter, ambispective study that included treatment-naïve patients with histologically confirmed metastatic renal cell carcinoma and measurable lesions. Patients were treated with avelumab (800 mg every two weeks) and axitinib (5 mg twice daily). Primary endpoints were median progression-free survival (PFS) and objective response rate (ORR). Secondary endpoints included median overall survival, 1-year overall survival, and safety. Subgroup analyses evaluated median PFS and ORR in patients with ≥ 2 organ metastases, bone metastases, and liver metastases.

Results. A total of 125 patients from 13 centers were enrolled, with median follow-up of 16.1 months and median age of 61 years. Based on IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) risk categories, 35.3 % had favorable, 49 % had intermediate, and 15.7 % had poor prognosis. The overall population demonstrated median PFS of 14.9 months and ORR of 44.3 %. Among patients with ≥ 2 organ metastases, median PFS was 13.0 months, and ORR was 36.7 % (all $p > 0.05$). In those with bone metastases, median PFS was 6.5 months ($p = 0.160$), and ORR was 23.5 % ($p = 0.0148$). For patients with liver metastases, median PFS was 17.6 months, and ORR was 45.5 % (all $p > 0.05$).

Conclusion. The combination of avelumab and axitinib demonstrated consistent efficacy in patients with advanced disease including those with liver and bone metastases. These findings suggest the regimen's broad applicability and suitability in real-world clinical practice.

Keywords: avelumab, axitinib, first-line therapy, renal cell carcinoma, liver metastases, bone metastases, RAVE-Renal study

For citation: Chubenko V.A., Baklanova O.V., Kalpinskiy A.S. et al. Efficacy of avelumab and axitinib depending on disease burden in patients with metastatic renal cell carcinoma: a subgroup analysis of the RAVE-Renal trial. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(2):25–32. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-25-32>

Введение

Заболеваемость почечно-клеточным раком (ПКР) растет во всем мире и, соответственно, увеличивается число случаев метастатического ПКР (мПКР) [1]. Иммуноterapia произвела революцию в лечении этого заболевания, дав надежду на увеличение выживаемости пациентов [2]. Исследование III фазы JAVELIN Renal 101 стало ключевым в этом контексте, продемонстрировав потенциальные преимущества комбинации антитела к лиганду программированной клеточной смерти 1 (PD-L1) авелумаба с ингибитором тирозинкиназы акситинибом в качестве 1-й линии терапии мПКР. В группе пациентов, получавших данную комбинацию, наблюдалось значительное увеличение частоты объективных ответов (ЧОО) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с теми, кто получал стандартную терапию сунитинибом, в том числе в группе с экспрессией PD-L1 [3, 4]. Россия стала одним из лидеров набора пациентов в данное исследование, и комбинация была одобрена в стране в 2021 г. [5].

В свете многообещающих результатов проспективных исследований растет интерес к оценке реальной эффективности иммунотаргетной терапии при повседневном применении. Целью российского исследования RAVE-Renal была оценка эффективности и безопасности комбинации авелумаба и акситиниба у пациентов с метастатическим раком почки, ранее не получавших терапию, в реальной практике. Первые результаты исследования продемонстрировали сопоставимую эффективность комбинации в общей популяции с данными регистрационного исследования [6]. Так, медиана ВБП составила 14,9 мес, ЧОО – 44,3 %. Пациенты комбинацию переносили удовлетворительно: в общей когорте нежелательные явления любой степени тяжести наблюдались в 79,2 % случаев, III степени и выше – в 19,2 % [7]. Наиболее серьезными нежелательными явлениями были иммунный колит, артериальная гипертензия и инфузионная реакция.

Также известно, что популяция пациентов реальной практики считается гетерогенной и с большим количеством неблагоприятных факторов по сравнению с пациентами, включенными в проспективные исследования. Одним из таких факторов является степень распространения заболевания – поражение метастазами в более 2 органах, а также наличие очагов неблагоприятной локализации – в печени и костях [8–10].

Цель настоящего подгруппового анализа исследования RAVE-Renal – изучение эффективности авелумаба

в комбинации с акситинибом в зависимости от степени распространения мПКР.

Материалы и методы

Дизайн исследования и проводимое лечение

RAVE-Renal было многоцентровым, неинтервенционным, амбиспективным исследованием, которое состояло из проспективной и ретроспективной частей. В ретроспективную часть допускалось включение не более 50 % от общего числа пациентов в исследовании при условии, что они соответствовали критериям включения, описанным ранее [6].

Пациенты получали авелумаб в фиксированной дозе 800 мг внутривенно каждые 2 нед и акситиниб в дозе 5 мг перорально 2 раза в день. Снижение дозы авелумаба не допускалось, в то время как снижение дозы акситиниба до 3 мг или 2 мг, а также увеличение его дозы до 7 мг или 10 мг 2 раза в день допускалось на основе переносимости и клинической оценки. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или других критериев прекращения участия. Авторы не имели доступа к информации, которая могла бы идентифицировать отдельных участников во время или после сбора данных.

Исследование RAVE-Renal соответствовало принципам, изложенным в Хельсинкской декларации, и получило одобрение исследовательской группы. Все пациенты дали письменное информированное согласие на получение иммунотаргетной терапии в рамках рутинной практики.

Конечные точки и оценка

Первичными конечными точками были медиана ВБП и ЧОО. Вторичные конечные точки включали медиану общей выживаемости (ОВ), 1-летнюю ОВ и безопасность. Текущий подгрупповой анализ основывался на оценке медианы ВБП и ЧОО в когортах пациентов с метастазами в печени, костях, а также с метастазами в 2 и более органах. Сравнение проводили с когортой пациентов, не имеющих перечисленные неблагоприятные факторы.

Прогрессирование заболевания оценивали рентгенологически и клинически, при этом изменения в терапии и смерть также служили маркерами прогрессирования заболевания. Последующие оценки проводили каждые 8 (± 2) нед с использованием компьютерной томографии до подтверждения прогрессирования заболевания, последнего визита или даты смерти.

Ответ на лечение определяли в соответствии с критериями RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Нежелательные явления классифицировали в соответствии с СТСАЕ 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Общие терминологические критерии для нежелательных явлений). В исследовании также изучали переключение с терапии 1-й линии на терапию последующей линии. Переход на следующую линию лечения определяли как изменение терапии из-за прогрессирования заболевания или токсичности. У некоторых пациентов иммуногистохимическую экспрессию PD-L1 оценивали в образцах опухолей с использованием клона SP263 (Ventana Medical Systems).

Статистический анализ

Окончательный анализ эффективности и безопасности включал всех пациентов, которые получили хотя бы одну дозу авелумаба и акситиниба. Исходные характеристики пациентов и схемы лечения были обобщены с использованием описательной статистики, включая средние значения, медианы и пропорции. Количественные данные были выражены как среднее значение \pm стандартное отклонение, а непараметрический тест Манна–Уитни использовали для анализа переменных, отличающихся от нормального распределения, с оценкой взаимосвязи между ними.

Время выживания рассчитывали от начала лечения до даты смерти (для ОВ) либо до прогрессирования заболевания или смерти по любой причине (для ВБП). Показатель 1-летней выживаемости определяли как процент пациентов, проживших 12 мес после начала лечения. Кривые выживания были получены с использованием метода Каплана–Майера. Ассоциации между результатами и клиническими или демографическими факторами были оценены с помощью анализов Каплана–Майера и *log-rank*-теста.

Все представленные значения *p* были двусторонними, причем *p* < 0,05 считали статистически значимым. Анализы проводили в пределах 95 % доверительного интервала (ДИ). Все статистические процедуры выполняли с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics Base v.22.0 (SPSS, Inc., США).

Результаты

Характеристика общей популяции пациентов

Всего в исследовании приняли участие 125 пациентов из 13 центров. Медиана наблюдения составила 16,1 мес. Проспективно в исследование были включены 70 (56 %) пациентов. Характеристика пациентов подробно описана в табл. 1.

На момент начала лечения авелумабом и акситинибом медиана возраста пациентов составляла 61 (37–74) год, при этом 31 % пациентов были в возрасте 65 лет и старше. Среди 106 пациентов с оцененным риском по критериям IMDC (International

Таблица 1. Характеристика общей популяции пациентов (n = 125)

Table 1. Characteristics of the total patient population (n = 125)

Характеристика Characteristic	n (%)
Пол: Gender:	
мужской male	92 (73,6)
женский female	33 (26,4)
Прогноз по IMDC*: IMDC* prognosis:	
благоприятный favorable	36 (34)
промежуточный intermediate	52 (49)
неблагоприятный unfavorable	18 (17)
Гистологический подтип: Histological subtype:	
светлоклеточный clear cell	123 (98)
папиллярный papillary	1 (1)
рак из собирающих трубочек collecting duct	1 (1)
Локализация метастазов: Sites of metastases:	
легкие lungs	91 (73)
лимфатические узлы lymph nodes	52 (42)
кости bones	30 (24)
печень liver	20 (16)
надпочечники adrenal glands	17 (14)
головной мозг brain	4 (3)
другое (мягкие ткани, поджелудочная железа, яичник, плевра, брюшина) other (soft tissues, pancreas, ovary, pleura, peritoneum)	9 (7)
Число органов с метастазами: Number of organs with metastases:	
1	29 (23)
≥2	96 (77)
Нефрэктомия в анамнезе: History of nephrectomy:	
да yes	103 (82)
нет no	22 (18)

*Данные риска по IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки) доступны у 106 пациентов.

*Risk data per the IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) were available for 106 patients.

Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки) 34 % относились к группе благоприятного прогноза, 49 и 17 % – к группам промежуточного и неблагоприятного прогноза соответственно. Наиболее распространенным гистологическим подтипом ПКР был светлоклеточный рак, выявленный в 98 % случаев. Нефрэктомия в анамнезе имели 82 % участников.

У большинства (77 %) пациентов отмечалось поражение 2 и более органов, включая метастазы в легких (73 %), лимфатических узлах (42 %), костях (24,3 %), печени (15,7 %) и головном мозге (3 %).

Эффективность терапии

На момент последнего сбора данных в общей популяции ЧОО составила 44,3 % (95 % ДИ 32,5–56,1), в том числе у 3 (2,5 %) пациентов получен полный ответ, у 51 (41,8 %) – частичный. Кроме этого, у 60 (49,1 %) пациентов наблюдалась стабилизация заболевания, у 8 (6,6 %) – прогрессирование. Медиана ВБП в общей популяции составила 14,9 мес (95 % ДИ 11,72–19,08). Однофакторный анализ выявил значимую разницу в медиане ВБП между пациентами с благоприятным и промежуточным/плохим прогнозами по критериям IMDC. У пациентов с благоприятным прогнозом медиана ВБП составила 28,2 мес по сравнению с 10,0 мес в группе промежуточного и плохого прогноза ($p = 0,03$). Результаты были подтверждены в многофакторном анализе (отношение шансов 3,22; 95 % ДИ 1,93–5,9). Поэтому в текущем анализе для взвешенной оценки влияния степени распространения заболевания на ВБП и ЧОО группа благоприятного прогноза, способная изменить истинное значение ВБП, была исключена. Таким образом, параметры эффективности анализировали у 70 пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозом.

Кроме этого, у пациентов с анамнезом нефрэктомии медиана ВБП была выше (16,0 мес) по сравнению с теми, у кого не было предшествующей нефрэктомии (5,1 мес; $p = 0,02$). Если время от постановки диагноза до лечения метастатического заболевания составляло менее 1 года, медиана ВБП была ниже и составила 6,5 мес по сравнению с 17,6 мес в когорте с более длительным временным интервалом, однако эта разница не достигла статистической значимости ($p = 0,06$). Также анализ не выявил существенных различий в ВБП на основе других характеристик, включая возраст (<65 против ≥ 65 ; $p = 0,61$) и пол ($p = 0,46$).

Медиана ВБП у пациентов с метастазами в костях составила 6,5 мес (95 % ДИ 2,1–15,8) по сравнению с 15,0 мес (95 % ДИ 11,8–18,2) в группе без костных метастазов; различия оказались статистически незначимыми ($p = 0,16$) (рис. 1, а). Однако ЧОО была статистически значимо выше в группе пациентов без метастазов в костях – 43,4 % по сравнению с 23,5 % ($p = 0,0148$).

Медиана ВБП у пациентов с метастазами в печени составила 17,6 мес (95 % ДИ 4,1–31), в группе без поражения печени – 15,0 мес (95 % ДИ 11,4–18,6); различия также были статистически незначимыми ($p = 0,651$) (рис. 1, б). ЧОО в этих подгруппах составила 45,5 и 37,3 % соответственно ($p = 0,847$).

Различий в медиане ВБП между группой пациентов с ≥ 2 органами, пораженными метастазами, и группой с 1 пораженным органом не отмечалось: 13,0 мес (95 % ДИ 1,8–24,6) и 15,0 мес (95 % ДИ 11–19) соответственно ($p = 0,495$) (рис. 2). Ответ на терапию наблюдался у 40 % пациентов с 1 пораженным органом и у 36,7 % пациентов с ≥ 2 пораженными органами ($p = 0,383$). В табл. 2 суммированы данные о ВБП и ЧОО в подгруппах.

Медиана ОВ не была достигнута ни в одной из подгрупп, показатель 1-летней ОВ в общей популяции со-

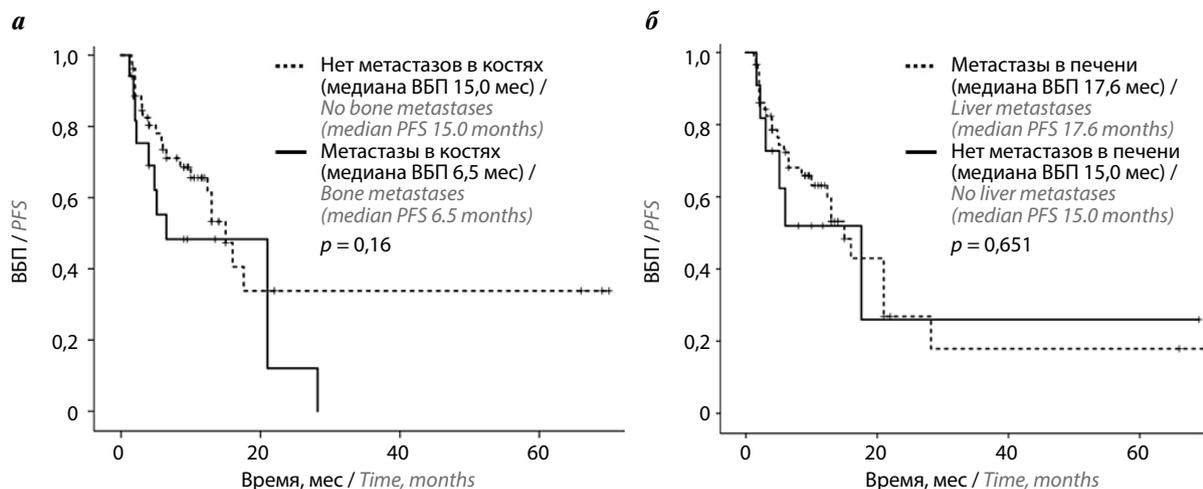


Рис. 1. Анализ выживаемости без прогрессирования (ВБП) по методу Каплана–Майера в подгруппах с наличием: а – метастазов в костях; б – метастазов в печени

Fig. 1. Analysis of progression-free survival (PFS) per the Kaplan–Meier method in subgroups with: а – bone metastases; б – liver metastases

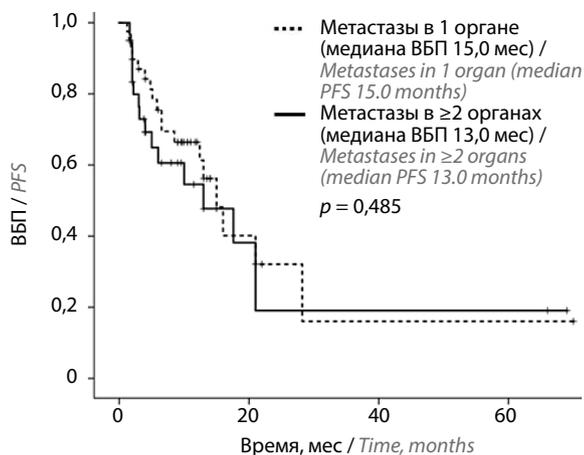


Рис. 2. Анализ выживаемости без прогрессирования (ВБП) по методу Каплана–Майера в подгруппах пациентов с метастазами в 1 или 2 и более органах

Fig. 2. Analysis of progression-free survival (PFS) per the Kaplan–Meier method in patient subgroups with metastases in 1 or 2 and more organs

ставил 71,2 %. У пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания к моменту последнего наблюдения, зафиксирована значительно более длительная ОВ по сравнению с теми, у кого отмечалось прогрессирование заболевания (медиана ОВ не была достигнута против 18,7 мес; $p = 0,004$).

Обсуждение

Целесообразность комбинации иммунотерапии и таргетной терапии анализировалась в нескольких исследованиях. Главными доводами в пользу комбиниро-

ванного подхода считаются синергизм, при котором терапевтические потенциалы ингибитора контрольной точки дополняются активностью ингибитора тирозинкиназы, приводя к суммированному эффекту [11, 12], возможность влияния с помощью иммунной активации на механизмы резистентности к таргетным препаратам, связанным с появлением новых мутаций, особенно в новых метастазах [13, 14], а также потенциальное воздействие таргетного препарата на устойчивость к ингибитору контрольной точки, генерируемую микроокружением опухоли [15, 16]. Следовательно, в клинических исследованиях представляется важным анализ влияния иммунотаргетной терапии на метастазы при разной степени распространения заболевания с вовлечением различных органов.

В исследовании RAVE-Renal впервые в реальной практике проводилась оценка эффективности комбинации авелумаба и акситиниба в зависимости от степени распространения заболевания и поражения печени и костей.

Во-первых, результаты терапии в общей популяции RAVE-Renal весьма схожи с данными, полученными в 2 других исследованиях реальной практики – британском ($n = 130$) [17] и японском J-DART ($n = 48$) [18]. Так, медианы ВБП в 3 исследованиях составили 14,9; 15,3 и 13,5 мес соответственно. Ни в одном из исследований медиана ОВ не достигнута.

Во-вторых, число пораженных органов не повлияло на эффективность комбинации авелумаба и акситиниба. Даже в случае большого распространения заболевания медиана ВБП достигла 13 мес. Такая же

Таблица 2. Медиана выживаемости без прогрессирования и ответ на терапию в подгруппах

Table 2. Median progression-free survival and response to therapy in the subgroups

Подгруппа Subgroup	Выживаемость без прогрессирования, медиана, мес Progression-free survival, median, months	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	Объективный ответ, n (%) Objective response, n (%)	Стабилизация заболевания, n (%) Stable disease, n (%)	Прогрессирование заболевания, n (%) Disease progression, n (%)
Метастазы в костях: Bone metastases:					
да yes	6,5	2,1–15,8	4 (23,5)	11 (64,7)	2 (11,8)
нет no	15,0	11,8–18,2	23 (43,4)	25 (47,2)	5 (9,4)
Метастазы в печени: Liver metastases:					
да yes	17,6	4,1–31	5 (45,5)	4 (36,3)	2 (18,2)
нет no	15,0	11,4–18,6	22 (37,3)	32 (54,2)	5 (8,5)
Число органов с метастазами: Number of organs with metastases:					
1	15,0	11–19	16 (40,0)	22 (55,0)	2 (5,0)
≥2	13,0	1,8–24,6	11 (36,7)	13 (43,3)	6 (20,0)

тенденция была продемонстрирована в рандомизированном исследовании JAVELIN Renal 101: при поражении 2, 3 и ≥ 4 органов медиана ВБП составила 15,2; 11,0 и 11,5 мес соответственно [3]. По данным исследования RAVE-Renal, в группах с разным числом метастатически измененных органов ЧОО достоверно не различалась и была в пределах 40 %, что снова сопоставимо с данными рандомизированного исследования, в котором зафиксирована частота в 44–61 %.

В-третьих, вовлечение печени и костной системы – изначально неблагоприятных сайтов метастазирования – не отразилось достоверно на показателях ВБП, что не было описано в исследовании JAVELIN Renal 101 и исследованиях реальной практики [17–19]. При этом стоит отметить, что у пациентов без метастазов в костях наблюдался наилучший ответ на терапию комбинацией авелумаба с акситинибом, при этом ВБП была статистически одинаковой в обеих группах. Что касается ЧОО при метастазах в печени, в целом в исследовании RAVE-Renal показатели (45,5 %) были схожи с опи-

санними ранее для пембролизумаба и ленватиниба (55,6 %) [20]. Для других видов иммунотаргетной терапии данный параметр не оценивался.

Ранее описанный профиль безопасности свидетельствует об удовлетворительной переносимости авелумаба в комбинации с акситинибом [6, 21].

Таким образом, результаты исследования RAVE-Renal подчеркивают эффективность и безопасность авелумаба и акситиниба в реальной российской практике, подтверждая данные рандомизированного исследования JAVELIN Renal 101 и других исследований реальной практики.

Заключение

С учетом отсутствия различий в эффективности терапии комбинацией авелумаба и акситиниба в сложной группе пациентов с распространенным заболеванием и поражением печени и костей можно сделать вывод об универсальности комбинации и целесообразности ее использования вне зависимости от этих факторов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tsimafeyeu I., Rahib L. The future landscape of cancer incidence and mortality until 2036 in the Russian Federation. *J Clin Oncol* 2022;40(16_suppl):e22518. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e22518
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(3):e1331. DOI: 10.1002/cnr2.1331
3. Tomita Y., Motzer R.J., Choueiri T.K. et al. Efficacy of avelumab plus axitinib versus sunitinib by numbers of IMDC risk factors and target tumor sites at baseline in advanced renal cell carcinoma: long-term follow-up results from JAVELIN Renal 101. *ESMO Open* 2023;8(6):102034. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.102034
4. Tsimafeyeu I. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma with favorable risk: be aware of PD-L1 expression. *Med Sci (Basel)* 2024;12(3):48. DOI: 10.3390/medsci12030048
5. <https://www.merckgroup.com/ru-ru/news/pr-01-09-2021.html>
6. Tsimafeyeu I., Chubenko V., Baklanova O. et al. Real-world efficacy and safety of avelumab plus axitinib in metastatic renal cell carcinoma: results from the ambispective RAVE-Renal study. *Curr Oncol* 2025;32(1):11. DOI: 10.3390/curroncol32010011
7. Chubenko V., Baklanova O., Kalpinskiy A. et al. Avelumab plus axitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: a real-world ambispective RAVE-Renal study. *J Clin Oncol* 2024;42:117.
8. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271–81. DOI: 10.1056/NEJMoa066838
9. Roviello G., Molina-Cerrillo J., Massari F. et al. First-line immune-based combinations or sunitinib in favorable-risk metastatic renal cell carcinoma: a real-world retrospective comparison from the ARON-1 study. *Cancer Immunol Immunother* 2025;74(2):65. DOI: 10.1007/s00262-024-03897-x
10. Dengina N., Mitin T., Gamayunov S. et al. Stereotactic body radiation therapy in combination with systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma: a prospective multicentre study. *ESMO Open* 2019;4(5):e000535. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000535
11. Liu X., Zhou Q., Xu Y. et al. Harness the synergy between targeted therapy and immunotherapy: what have we learned and where are we headed? *Oncotarget* 2017;8(49):86969–84. DOI: 10.18632/oncotarget.21160
12. Jammihal T., Saliby R.M., Labaki C. et al. Immunogenomic determinants of exceptional response to immune checkpoint inhibition in renal cell carcinoma. *Nat Cancer* 2025;6(2):372–84. DOI: 10.1038/s43018-024-00896-w
13. Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S. et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012;366(10):883–92. Erratum in: *N Engl J Med* 2012;367(10):976. DOI: 10.1056/NEJMoa1113205
14. Cruz S.M., Tang Y.Z., Sarker S.J. et al. Heterogeneous response and progression patterns reveal phenotypic heterogeneity of tyrosine kinase inhibitor response in metastatic renal cell carcinoma. *BMC Med* 2016;14(1):185. DOI: 10.1186/s12916-016-0729-9
15. Tsimafeyeu I., Makhov P., Ovcharenko D. et al. A novel anti-FGFR1 monoclonal antibody OM-RCA-01 exhibits potent antitumor activity and enhances the efficacy of immune checkpoint inhibitors in lung cancer models. *Immunooncol Technol* 2024;23:100725. DOI: 10.1016/j.iotech.2024.100725
16. Heidegger I., Pircher A., Pichler R. Targeting the tumor microenvironment in renal cell cancer biology and therapy. *Front Oncol* 2019;9:490. DOI: 10.3389/fonc.2019.00490
17. Nathan P.D., Charnley N., Frazer R. et al. A UK real-world observational study of avelumab + axitinib (A + Ax) in advanced renal cell carcinoma (aRCC): outcomes at 36 months post treatment initiation. *J Clin Oncol* 2024;42:386.
18. Kato T., Nakano Y., Hongo F. et al. Real-world outcomes of avelumab plus axitinib as first-line therapy in patients with advanced renal cell carcinoma in Japan: A multicenter, retrospective, observational study (J-DART). *Int J Urol* 2024;31(3):265–72. DOI: 10.1111/iju.15345
19. Motzer R.J., Penkov K., Uemura K. et al. Avelumab + axitinib vs sunitinib in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma

- (aRCC): final overall survival (OS) analysis from the JAVELIN Renal 101 phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2024;42:4508. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4508
20. Grünwald V., McKay R.R., Buchler T. et al. Clinical outcomes by baseline metastases in patients with renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab *versus* sunitinib: post hoc analysis of the CLEAR trial. *Int J Cancer* 2025;156(7):1326–35. DOI: 10.1002/ijc.35288
21. Тимофеев И.В., Бакланова О.В., Чубенко В.А. и др. Авелумаб в комбинации с акситинибом и ниволумаб в комбинации с ипилимумабом в первой линии терапии метастатического почечно-клеточного рака: ретроспективное когортное исследование реальной практики. *Злокачественные опухоли* 2024;14(4):9–17. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-032
- Tsimafeyeu I.V., Baklanova O.V., Chubenko V.A., et al. Avelumab in combination with axitinib and nivolumab in combination with ipilimumab in the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a real world retrospective cohort study. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2024;14(4):9–17. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-032

Вклад авторов

В.А. Чубенко, И.В. Тимофеев: анализ полученных данных, написание текста статьи;
О.В. Бакланова, А.С. Калпинский, С.З. Сафина, А.А. Лебединец, В.В. Петкау, Э.Л. Парсаданова, Ю.В. Анжиганова, О.Ю. Новикова, В.С. Брагина, Е.В. Ткачева, А.О. Шкурат, М.И. Глузман, Р.А. Зуков: разработка дизайна исследования, сбор данных, формирование выводов анализа, утверждение рукописи.

Authors' contributions

V.A. Chubenko, I.V. Tsimafeyeu: analysis of the obtained data, article writing;
O.V. Baklanova, A.S. Kalpinskiy, S.Z. Safina, A.A. Lebedinets, V.V. Petkau, E.L. Parsadanova, Yu.V. Anzhiganova, O.Yu. Novikova, V.S. Bragina, E.V. Tkacheva, A.O. Shkurat, M.I. Gluzman, R.A. Zukov: developing the research design; data collection, drawing conclusions from the analysis, manuscript approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Чубенко / V.A. Chubenko: <https://orcid.org/0000-0001-6644-6687>
О.В. Бакланова / O.V. Baklanova: <https://orcid.org/0000-0002-2331-506X>
А.С. Калпинский / A.S. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>
С.З. Сафина / S.Z. Safina: <https://orcid.org/0000-0002-5309-8406>
А.А. Лебединец / A.A. Lebedinets: <https://orcid.org/0009-0002-0240-6656>
В.В. Петкау / V.V. Petkau: <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>
Э.Л. Парсаданова / E.L. Parsadanova: <https://orcid.org/0009-0001-5470-0219>
Ю.В. Анжиганова / Yu.V. Anzhiganova: <https://orcid.org/0000-0002-8388-466X>
О.Ю. Новикова / O.Yu. Novikova: <https://orcid.org/0000-0002-0950-0648>
А.О. Шкурат / A.O. Shkurat: <https://orcid.org/0000-0003-0776-724X>
М.И. Глузман / M.I. Gluzman: <https://orcid.org/0000-0002-8965-8364>
Р.А. Зуков / R.A. Zukov: <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>
И.В. Тимофеев / I.V. Tsimafeyeu: <https://orcid.org/0000-0002-7357-0392>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике АНО «Бюро по изучению рака». Протокол № KCRB01012022 от 22.12.2021.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Bureau for Cancer Research. Protocol No. KCRB01012022 dated 22.12.2021.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 01.02.2025. Принята к публикации: 22.06.2025. Опубликовано онлайн: 22.07.2025.

Article submitted: 01.02.2025. Accepted for publication: 22.06.2025. Published online: 22.07.2025.