

Собственный опыт Ленинградской областной клинической больницы по лечению распространенного несветлоклеточного рака почки комбинацией левватиниба с пембролизумабом

А.А. Лебединец, А.О. Шкурат, С.М. Алексеев

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

Контакты: Андрей Александрович Лебединец andrey.lebedinets@yandex.ru

Введение. Несветлоклеточный почечно-клеточный рак (нПКР) представляет собой гетерогенную группу злокачественных новообразований, на долю которых приходится около 15–20 % всех случаев опухолей почки. Результаты исследования KEYNOTE-B61 (фаза II) продемонстрировали высокую противоопухолевую активность и благоприятный профиль безопасности комбинации левватиниба с пембролизумабом у пациентов с нПКР. Благодаря клинически значимым результатам комбинация левватиниба с пембролизумабом была включена в международные и российские клинические рекомендации, став режимом предпочтения в 1-й линии терапии метастатического нПКР.

Цель исследования – подтвердить эффективность комбинации левватиниба с пембролизумабом в реальной клинической практике на базе Ленинградской областной клинической больницы у пациентов с распространенным нПКР.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных реальной клинической практики, включивший 10 пациентов с нПКР, получавших комбинированную терапию левватиниба с пембролизумабом.

Результаты. Частота объективных ответов составила 40 %, в том числе 10 % полных ответов. Медиана выживаемости без прогрессирования не достигнута (период наблюдения 36–49 мес для большинства пациентов). При последнем наблюдении 100 % пациентов остаются без признаков прогрессирования. Новых сигналов безопасности не зафиксировано.

Заключение. Опыт Ленинградской областной клинической больницы подтвердил эффективность и безопасность комбинации левватиниба с пембролизумабом для лечения нПКР в реальной клинической практике в российской когорте пациентов. Профиль безопасности был предсказуемым и контролируемым, летальных исходов, связанных с лечением, не наблюдалось. Эти результаты подтверждают, что комбинация левватиниба с пембролизумабом должна рассматриваться как стандартная терапия 1-й линии для пациентов с распространенным нПКР.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, светлоклеточный рак почки, несветлоклеточный рак почки, реальная клиническая практика, левватиниб, пембролизумаб

Для цитирования: Лебединец А.А., Шкурат А.О., Алексеев С.М. Собственный опыт Ленинградской областной клинической больницы по лечению распространенного несветлоклеточного рака почки комбинацией левватиниба с пембролизумабом. Онкоурология 2025;21(4):113–21.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-113-121>

The Leningrad Regional Clinical Hospital's own experience of treating non-clear cell renal cell carcinoma with a combination of lenvatinib and pembrolizumab

A.A. Lebedinets, A.O. Shkurat, S.M. Alekseev

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

Contacts: Andrey Aleksandrovich Lebedinets andrey.lebedinets@yandex.ru

Background. Non-clear cell renal cell carcinoma (nRCC) is a heterogeneous group of malignancies, accounting for approximately 15–20 % of all kidney tumors. Results of the KEYNOTE-B61 phase II trial demonstrated high antitumor activity and a favorable safety profile for the combination of lenvatinib and pembrolizumab in patients with nRCC. Due to these clinically significant results, the combination of lenvatinib and pembrolizumab has been included in international and Russian guidelines, becoming the preferred first-line treatment for metastatic nRCC.

Aim. To confirm the efficacy of the combination of lenvatinib and pembrolizumab in real-world clinical practice at the Leningrad Regional Clinical Hospital in patients with nRCC.

Materials and methods. In this study, we conducted a retrospective analysis of real-world clinical data describing 10 patients with nRCC treated with combination therapy of lenvatinib and pembrolizumab.

Results. The objective response rate was 40 %, including 10 % of complete responses. Median progression-free survival was not achieved (follow-up 36-49 months for most patients). At the last follow-up, all patients remained progression-free. No new safety signals were identified.

Conclusion. The experience of the Leningrad Regional Clinical Hospital with the combination of lenvatinib plus pembrolizumab for the treatment of nRCC has confirmed its efficacy and safety in real-world clinical practice in a Russian patient cohort. The safety profile was predictable and manageable, with no treatment-related lethal outcomes. These findings support that the combination of lenvatinib plus pembrolizumab should be considered a standard first-line therapy for patients with advanced nRCC.

Keywords: renal cell carcinoma, clear cell renal cell carcinoma, non-clear cell carcinoma, real clinical practice, lenvatinib, pembrolizumab

For citation: Lebedinets A.A., Shkurat A.O., Alekseev S.M. The Leningrad Regional Clinical Hospital's own experience of treating non-clear cell renal cell carcinoma with a combination of lenvatinib and pembrolizumab. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(4):113–21. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-113-121>

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает 14-е место по распространенности среди онкологических заболеваний в мире, по данным GLOBOCAN на 2022 г. [1]. В России в 2024 г. в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями ПКР занимал 9-е место (3,9 %), при этом частота встречаемости данного вида рака у мужчин выше, чем у женщин, – 7-е (4,7 %) и 12-е (3,2 %) места соответственно. За период 2014–2024 гг. отмечался рост заболеваемости раком почки – 96,7 и 146,9 случая на 100 тыс. населения соответственно, при этом летальность за этот период уменьшилась с 17,6 до 11,8 %, а выявляемость заболевания на I стадии увеличилась с 38,9 до 57,9 %, что обусловлено улучшением диагностики на более ранних стадиях и появлением новых эффективных опций терапии [2, 3].

В структуре ПКР преобладает светлоклеточный вариант, на долю которого приходится до 80 % случаев. Значительно реже встречается несветлоклеточный рак почки (нПКР), который представляет собой гетерогенную группу новообразований с различными клинико-морфологическими и молекулярными характеристиками. К основным гистологическим вариантам нПКР относят папиллярный рак (13–20 %), хромофобный рак (5 %), рак собирательных канальцев (который скорее относится к уротелиальной карциноме, чем к ПКР) (1–2 %), транслокационно-ассоциированный рак (транслокация Xp11) (1–5 %), медуллярный (<0,5 %) и неклассифицируемые варианты (4–5 %) [4, 5]. По сравнению с распространенным светлоклеточным раком почки, у пациентов с нПКР отмечается худший прогноз. Это связано как с биологическими особенностями самих опухолей, так и с нехваткой клиничес-

ких данных, касающихся оценки эффективности системной терапии у данных пациентов. Так, большинство крупных рандомизированных клинических испытаний III фазы включали только пациентов со светлоклеточным ПКР. В результате лечение пациентов с распространенным нПКР длительное время опиралось на экстраполяцию данных лечения светлоклеточного ПКР и результаты немногочисленных исследований II фазы. Однако проспективные сравнительные исследования выявили ограниченную эффективность традиционных таргетных препаратов в лечении нПКР по сравнению со светлоклеточным ПКР.

Так, исследования ESPN и ASPEN показали слабое превосходство сунитиниба по сравнению с эверолимусом: медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 6,1–8,3 мес в группе сунитиниба против 4,1–5,6 мес в группе эверолимуса без статистической значимости; частота объективного ответа (ЧОО) – 9,6–18 % против 2,8–9 % соответственно; однако эффективность обоих методов лечения оказалась незначительной для всех подтипов нПКР [6, 7].

Иммунотерапия в монорежиме также показала умеренную эффективность при нПКР. Так, пембролизумаб в исследовании II фазы KEYNOTE-427 у пациентов с распространенным нПКР продемонстрировал ЧОО 26,7 %, 12-месячную ВБП 24,7 % и 12-месячную общую выживаемость (ОВ) 73,2 %. При анализе гистологических подтипов результаты были неоднородны: у пациентов с папиллярным нПКР ЧОО составила 28,8 %, медиана ВБП – 5,5 мес, в то время как для хромофобного варианта эти показатели были значительно ниже: ЧОО – 9,5 %, медиана ВБП – 3,9 мес [8].

Результаты исследований монотерапии тирозинкиназными ингибиторами рецепторов ростовых фак-

торов показали ограниченную эффективность в лечении нПКР. Так, в рандомизированном исследовании II фазы PARMET (147 пациентов с распространенным папиллярным ПКР) сравнивались кабозантиниб, саволитиниб¹ и кризотиниб² с сунитинибом. Кабозантиниб по сравнению с сунитинибом продемонстрировал достоверное увеличение ЧОО (23 % против 4 %) и ВБП (9,0 мес против и 5,6 мес; $p = 0,02$). Однако при медиане наблюдения 17,5 мес финальный анализ результатов не выявил значимых различий в показателях ОВ между группами: в группе кабозантиниба медиана ОВ составила 21,5 мес, в группе сунитиниба – 17,3 мес (отношение рисков 0,83; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,51–1,36; $p = 0,46$) [9].

Двойная иммунная терапия (ниволумаб с ипилимумабом), изучавшаяся в одорукавном исследовании CheckMate 920 у 52 пациентов с ранее нелеченным распространенным нПКР (35 % из которых составлял папиллярный рак), также имела скромные результаты: показатель ОВ у пациентов с папиллярным ПКР составил 21,5 мес, ВБП – 3,7 мес, ЧОО – 11 %. У пациентов с хромофобным вариантом ответов не зарегистрировано [10]. Более крупное рандомизированное исследование II фазы SUNNIFORECAST сравнивало комбинацию ниволумаба с ипилимумабом с актуальным стандартом лечения (чаще всего это был сунитиниб) у 309 пациентов с ранее нелеченным распространенным нПКР. Исследование достигло первичной конечной точки: 12-месячная ОВ составила 86,9 % при двойной иммунной терапии против 76,8 % при стандартном лечении, медиана ОВ – 42,4 мес против 33,9 мес, ЧОО – 32,8 % против 19,6 %, медиана ВБП – 5,52 мес против 5,65 мес соответственно. Однако медиана ОВ не была статистически значимо увеличена. Эти результаты подтверждают потенциал иммунотерапии при нПКР [11].

Изучение эффективности комбинированных режимов ингибиторов контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа и тирозинкиназных ингибиторов у пациентов с распространенным нПКР началось с исследования II фазы комбинации ниволумаба с кабозантинибом. В когорту 1 вошли 40 пациентов, из них 32 – с папиллярным ПКР, 6 – с неклассифицируемым и 2 – с транслокационным. Когорта 2 включала пациентов с хромофобным ПКР и была преждевременно закрыта из-за низкой эффективности комбинации. ЧОО у пациентов с папиллярным ПКР составила 48 % (95 % ДИ 31,5–63,9). Медиана ВБП достигла 13 мес, медиана ОВ – 28 мес [12].

Одно из последних и самых крупных исследований терапии I-й линии при распространенном нПКР – исследование KEYNOTE-V61, изучавшее эффектив-

ность и безопасность комбинации ленватиниба с пембролизумабом. KEYNOTE-V61 – одорукавное, многоцентровое, открытое исследование II фазы, в которое были включены 158 пациентов с различными вариантами нПКР: с папиллярным – 93 (58,9 %), с хромофобным – 29 (18,4 %), с неклассифицируемым – 20 (12,7 %), с транслокационным – 6 (3,8 %), с другими – 9 (5,7 %), с медулярным – 1 (0,6 %). По группам прогноза IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки) распределение было следующим: благоприятный прогноз – у 58 (36,7 %), промежуточный и неблагоприятный – у 100 (63,3 %) пациентов. Медиана возраста составила 60 лет, преобладали мужчины (71 %). Метастатическое поражение ≥ 2 органов имело место у 82 % больных, предшествующая нефрэктомия была у 59 %. Статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака): 0 – у 78 %, 1 – у 22 %. Все включенные в исследование пациенты получали пембролизумаб в дозе 400 мг внутривенно каждые 6 нед в течение 18 циклов (2 года) и ленватиниб в дозе 20 мг перорально 1 раз в день до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или отмены препарата. Первичной конечной точкой была ЧОО по RECIST v.1.1 по оценке независимого центрального комитета. В 2025 г. на Kidney Cancer Research Summit был представлен последний анализ данных, который продемонстрировал следующие результаты: ЧОО в общей популяции составила 50,6 %, включая 10 % полных ответов. Частота контроля над заболеванием (полный ответ + частичный ответ + стабилизация заболевания) достигла 82,3 %, частота клинической эффективности (полный ответ, частичный ответ или стабилизация заболевания в течение ≥ 6 мес) – 71,5 %. Если рассматривать частоту ответа в зависимости от гистологического подтипа, то при папиллярном раке она составила 53,8 %, при хромофобном – 31 %, при неклассифицированном – 66,7 %, при транслокационном – 50 %. Медиана длительности ответа составила 23,5 мес. Медиана ВБП в общей популяции достигла 17,9 мес, у пациентов с папиллярным ПКР – 17,7 мес, с хромофобным ПКР – 11,3 мес. Медиана ОВ в общей популяции на момент сбора данных составила 41,5 мес (95 % ДИ 32,8–не достигнуто), в популяции папиллярного ПКР – 37,5 мес (95 % ДИ 27,1–не достигнуто), хромофобного ПКР – не достигнуто (95 % ДИ 21,7–не достигнуто). У 77,2 % пациентов имели место побочные эффекты III–V степеней тяжести, связанные с лечением, наиболее частыми из которых были артериальная гипертензия, протеинурия и снижение массы тела. Редукция дозы ленва-

¹Саволитиниб не зарегистрирован в РФ.

²Кризотиниб не показан для лечения почечно-клеточного рака.

тиниба потребовалась у 34,2 % пациентов. Прекращение лечения обоими препаратами из-за нежелательных явлений, связанных с лечением, отмечалось у 9,5 % пациентов, отмена только леватиниба — у 20 %, только пембролизумаба — у 21 % [13, 14].

Результаты исследований эффективности терапии нПКР отражены в клинических рекомендациях. В международных клинических рекомендациях и практических рекомендациях RUSSCO (Российское общество клинической онкологии) режимом предпочтения для 1-й линии терапии всех вариантов нПКР, кроме рака собирательных трубочек, является комбинация леватиниба с пембролизумабом, для папиллярного ПКР возможна монотерапия кабозантинибом. Все остальные рассмотренные нами схемы терапии относятся к альтернативным режимам [15, 16].

Цель исследования — подтвердить эффективность комбинации леватиниба с пембролизумабом в реальной клинической практике на базе Ленинградской областной клинической больницы (ЛОКБ) у пациентов с распространенным нПКР.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ эффективности и безопасности применения леватиниба в комбинации с пембролизумабом у пациентов с установленным диагнозом распространенного нПКР в условиях реальной клинической практики на базе ЛОКБ. Анализ данных охватывает период с апреля 2022 г. по декабрь 2025 г.

В анализ включены 10 пациентов (6 (60 %) мужчин, 4 (40 %) женщины) с гистологически подтвержденным диагнозом нПКР, которые получали в 1-й линии комбинированную терапию леватинибом в дозе 20 мг/сут и пембролизумабом в виде внутривенной 30-минутной инфузии в дозе 200 мг каждые 3 нед. Согласно инструкциям по применению препаратов, при возникновении нежелательных явлений III степени и выше по классификации СТАЕ 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) доза леватиниба редуцировалась, для пембролизумаба предполагалась временная или полная отмена. Терапия продолжалась до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или отказа пациента от продолжения лечения. Пациенты получали инфузионную терапию в условиях дневного стационара, таблетированную — амбулаторно, наблюдение за пациентами включало регулярные осмотры и контрольные исследования в соответствии с принятыми стандартами.

Медиана возраста пациентов составила 66 лет, статус по шкале ECOG — 0–1. Предшествующее хирургическое лечение было проведено 5 (50 %) пациентам. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Первичными критериями эффективности были ЧОО и ВВП. Отдаленные результаты лечения, такие как ОВ, не оценивались. Для оценки противоопухоле-

Таблица 1. Характеристика пациентов (n = 10)

Table 1. Characteristics of the patients (n = 10)

Показатель Parameter	Значение Value
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	66 (57–74)
Пол, n (%): Gender, n (%):	
мужской male	6 (60)
женский female	4 (40)
Стадия, n (%): Stage, n (%):	
I–II	3 (30)
III	2 (20)
IV	5 (50)
Статус по шкале ECOG, n (%): ECOG status, n (%):	
0	6 (60)
1	4 (40)
Прогноз по IMDC, n (%): IMDC prognosis, n (%):	
благоприятный favorable	2 (20)
промежуточный и неблагоприятный intermediate and unfavorable	8 (80)
Гистологический вариант рака, n (%): Histological type of the tumor, n (%):	
папиллярный papillary	9 (90)
хромофобный chromophobe	1 (10)
с саркоматоидным компонентом with sarcomatous component	0
Локализация метастазов, n (%): Location of metastases, n (%):	
лимфатические узлы lymph nodes	6 (60)
кости bones	4 (40)
легкие lungs	3 (30)
печень liver	2 (20)
брюшная полость abdominal cavity	1 (10)
другая other	4 (40)
Число сайтов метастазирования, n (%): Number of metastatic sites, n (%):	
1	5 (50)
2 и более 2 and more	5 (50)
Предшествующая нефрэктомия, n (%): Previous nephrectomy, n (%)	5 (50)

Примечание. ECOG — Восточная кооперативная группа исследования рака; IMDC — Международный консорциум по лечению метастатического рака почки.

Note. ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC — International Metastatic RCC Database Consortium.

вого ответа применяли различные методы диагностики, рутинно используемые в клинической практике, такие как компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. Ответ опухоли на лечение определяли по критериям iRECIST v.1.1. Безопасность терапии оценивали путем регистрации нежелательных явлений и их градации по СТСАЕ 5.0.

Результаты

Эффективность. В когорте ЛОКБ значительно преобладал папиллярный ПКР, что, вероятно, отражает как эпидемиологию региона, так и более высокую ча-

Таблица 2. Частота объективного ответа в когорте реальной клинической практики Ленинградской областной клинической больницы ($n = 10$)

Table 2. Objective response rate in the cohort of real-life clinical practice of the Leningrad Regional Clinical Hospital ($n = 10$)

Ответ Response	Частота, n (%) Rate, n (%)
Объективный (полный + частичный) Objective (complete + partial)	4 (40)
Полный Complete	1 (10)
Частичный Partial	3 (30)
Стабилизация заболевания Stable disease	6 (60)
Прогрессирование заболевания Disease progression	0

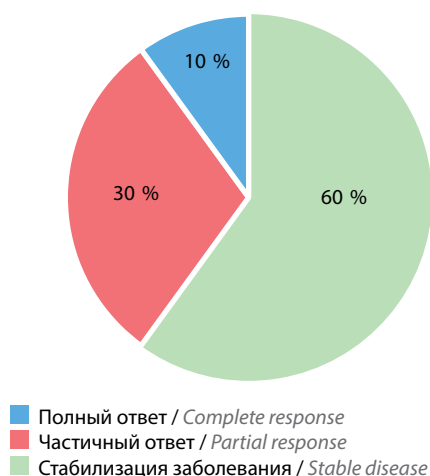


Рис. 1. Частота объективного ответа у пациентов в Ленинградской областной клинической больнице ($n = 10$)
Fig. 1. Objective response rate in the patients of the Leningrad Regional Clinical Hospital ($n = 10$)

стоту этого гистологического варианта ПКР в российской популяции.

В когорте ЛОКБ ЧОО составила 40 %, из них полных ответов 10 %. Достигнут 100 % контроль над заболеванием (все 10 пациентов не имели прогрессирования на момент анализа данных) (рис. 1, табл. 2). Анализ эффективности в зависимости от гистологического подтипа продемонстрировал у пациентов с папиллярным раком ЧОО 44 % (4 из 9), полный ответ 11 % ($n = 1$), частичный ответ 33 % ($n = 3$), стабилизацию заболевания 56 % ($n = 5$), контроль над заболеванием (полный ответ + частичный ответ + стабилизация заболевания) 100 %. Лучший ответ у пациента с хромофобным подтипом нПКР – стабилизация.

Медиана ВВП не достигнута (период наблюдения 36–49 мес для большинства пациентов). При последнем визите все пациенты остаются без признаков прогрессирования. С учетом отсутствия прогрессантов на момент среза данных демонстрация графика выживаемости представляется не целесообразной.

Безопасность. Ленватиниб имел управляемый профиль безопасности. Медианная доза, которая была получена пациентами, составила 20 мг. У всех пациентов были зарегистрированы нежелательные явления, связанные с лечением. Нежелательные явления III–IV степеней тяжести наблюдались у 50 % пациентов. Наиболее клинически значимыми нежелательными явлениями были гипертензия III степени, диарея III степени, протеинурия III степени. Наиболее частые нежелательные явления указаны в табл. 3.

Приостановка лечения потребовалась у 5 (50 %) пациентов, редукция дозы (до 14 мг) – у 2 (20 %).

Клинический случай

Пациент К., 1960 года рождения, в марте 2024 г. в ЛОКБ была выполнена лапароскопическая радикальная нефрэктомия по поводу папиллярной карциномы левой почки, pT2N0M0. В августе 2024 г. при контрольной компьютерной томографии органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с внутривенным контрастированием было обнаружено увеличение размеров лимфатических узлов в поддиафрагмальном пространстве и по левому боковому каналу, вероятно метастатического генеза (рис. 2). В сентябре 2024 г. проведена диагностическая лапароскопия и взят биоптат депозитарного очага. По данным гистологического анализа верифицирован метастаз папиллярной почечно-клеточной карциномы (G₂). Пациент был стратифицирован в группу промежуточного прогноза по IMDC (2 фактора риска: уровень гемоглобина ниже нижней границы нормы (анемия I степени), время от установки диагноза до начала лекарственной терапии меньше года).

По решению врачебной комиссии ЛОКБ от 14.10.2024, с учетом результатов исследования KEYNOTE-V61 пациенту было назначено проведение системного противо-

Таблица 3. Частота нежелательных явлений в когорте реальной клинической практики Ленинградской областной клинической больницы (n = 10)

Table 3. Adverse events rate in the cohort of real-life clinical practice of the Leningrad Regional Clinical Hospital (n = 10)

Нежелательное явление Adverse event	Частота нежелательных явлений любой степени тяжести, n (%) Rate of any grade adverse events, n (%)	Частота нежелательных явлений III степени тяжести, n (%) Rate of grade III adverse events, n (%)
Диарея Diarrhea	8 (80)	1 (10)
Гипотиреоз Hypothyroidism	5 (50)	0
Гипертензия Hypertension	4 (40)	2 (20)
Утомляемость Fatigue	5 (50)	0
Тошнота Nausea	4 (40)	0
Анорексия Anorexia	3 (30)	0
Дисфония Dysphonia	3 (30)	0
Протеинурия Proteinuria	4 (40)	1 (10)



Рис. 2. Компьютерная томограмма, аксиальный срез, венозная фаза: визуализируется мягкотканное образование в поддиафрагмальном пространстве слева, вероятно метастатического генеза

Fig. 2. Computed tomography, axial section, venous phase: a soft-tissue lesion in the subdiaphragmatic space, possibly of metastatic origin

опухолевого лечения 1-й линии по схеме пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 нед и ленватиниб 20 мг ежедневно. Во время терапии отмечалось нежелательное явление в виде ксеростомии I степени, не требующей существенного изменения диеты.

При контрольном обследовании, через 3 мес терапии, был получен полный ответ — регресс всех метастатических очагов (рис. 3). При контрольном обследовании 17.11.2025 признаков наличия местного рецидива или отдаленных метастазов не выявлено. По состоянию на декабрь 2025 г. пациент продолжает назначенную терапию.



Рис. 3. Компьютерная томограмма, аксиальный срез, венозная фаза: отмечается полный регресс ранее визуализируемых очагов

Fig. 3. Computed tomography, axial section, venous phase: complete regression of the previously visualized lesions

ленных метастазов не выявлено. По состоянию на декабрь 2025 г. пациент продолжает назначенную терапию.

Обсуждение

Доказательная база, свидетельствующая об эффективности и безопасности комбинации иммунотаргетной терапии у пациентов с нПКР, постепенно растет. Проведенное нами исследование подтверждает эффективность комбинированной терапии ленватиниба с пем-

Таблица 4. Сравнение гистологических вариантов в когортах реальной клинической практики Ленинградской областной клинической больницы (ЛОКБ) и исследования KEYNOTE-B61

Table 4. Comparison of histological types in the cohort of real-life clinical practice of the Leningrad Regional Clinical Hospital (LRCH) and the KEYNOTE-B61 trial

Гистологический тип Histological type	KEYNOTE-B61 (n = 158), n (%)	ЛОКБ (n = 10), n (%) LRCH (n = 10), n (%)
Папиллярный Papillary	93 (58,9)	9 (90)
Хромобный Chromophobe	29 (18,4)	1 (9)
Неклассифицируемый Unclassified	20 (12,7)	0
Транслокационный Translocation	6 (3,8)	0
Другие Other	9 (5,7)	0

Таблица 5. Сравнение групп прогноза в когортах реальной клинической практики Ленинградской областной клинической больницы (ЛОКБ) и исследовании KEYNOTE-B61

Table 5. Comparison of prognosis groups in the cohort of real-life clinical practice of the Leningrad Regional Clinical Hospital (LRCH) and the KEYNOTE-B61 trial

Прогноз Prognosis	KEYNOTE-B61, %	ЛОКБ, % LRCH, %
Благоприятный Favorable	36,7	20
Промежуточный и неблагоприятный Intermediate and unfavorable	63,3	80

бролизумабом у пациентов с нПКР в реальной клинической практике, продемонстрирована высокая ЧОО 40 % с 10 % полных ответов. Достигнут 100 % контроль над заболеванием (все 10 пациентов не имели прогрессирования на момент анализа). Данный показатель выше, чем в исследовании KEYNOTE-B61.

Исходные характеристики пациентов реальной клинической практики: преобладание мужчин, медиана возраста более 65 лет, сайты метастазирования соответствуют таковым в когорте пациентов в исследовании KEYNOTE-B61. Наиболее частыми сайтами метастазирования были лимфатические узлы (60 %) и легкие (30 %), что соответствует общему паттерну метастазирования при ПКР, интересным является факт большого числа пациентов (40 %) с метастазами в мягких тканях. Однако когорты ЛОКБ включала большее число пациентов с ограниченным функциональным статусом (ECOG1 40 % против 22 % в исследовании KEYNOTE-B61); гистологический состав в реальной клинической практике отличается от данных, представленных в международном исследовании KEYNOTE-B61

(табл. 4). В реальной клинической практике значительно преобладал папиллярный рак (90,9 % против 58,9 %), хромобный рак имел место в когорте пациентов ЛОКБ в 2 раза реже, чем в международном многоцентровом исследовании KEYNOTE-B61, другие же гистологические типы в реальной клинической практике ЛОКБ не встречались. Это, вероятно, отражает как эпидемиологию региона, так и более высокую частоту папиллярного варианта в российской популяции. Этот факт имеет значение для интерпретации результатов, так как папиллярный ПКР в исследовании KEYNOTE-B61 показал высокую ЧОО.

В ЛОКБ преобладают пациенты со степенью злокачественности G₃, что указывает на высокий уровень биологической агрессивности опухоли, также отсутствуют пациенты с G₄. При этом в исходных характеристиках пациентов когорты ЛОКБ преобладали пациенты с одним сайтом метастазирования (50 % пациентов) по сравнению с KEYNOTE-B61 (18 % пациентов). Это может быть благоприятным фактором и способствовать более высокому уровню ответов.

В целом пациенты ЛОКБ имели менее благоприятные исходные прогностические факторы с преобладанием неблагоприятного и промежуточного прогноза (табл. 5).

В когорте ЛОКБ медиана ВВП не достигнута (период наблюдения 36–49 мес для большинства пациентов). При последнем наблюдении все пациенты были без признаков прогрессирования, что превышает показатели KEYNOTE-B61 (медиана ВВП 17,9 мес). Медиана ОВ не достигнута. Предварительные данные могут говорить о сопоставимых или лучших показателях выживаемости по сравнению с исследованием KEYNOTE-B61 (36-месячная ОВ 54 %).

В нашем исследовании есть ряд ограничений, которые могли повлиять на результаты, такие как ма-

ленькая группа пациентов, одноцентровой характер, недостаточная медиана наблюдения.

Новых сигналов по безопасности комбинации леватиниба с пембролизумабом не зарегистрировано.

Заключение

Опыт ЛОКБ по лечению нПКР комбинацией леватиниба с пембролизумабом подтвердил ее эффективность и безопасность в условиях реальной клинической практики на российской когорте пациентов. Профиль безопасности был предсказуем и управляем; летальных исходов, связанных с лечением, не зарегистрировано. Таким образом, наш опыт обосновывает целесообразность применения комбинации леватиниба с пембролизумабом в качестве стандарта 1-й линии терапии у пациентов с распространенным нПКР.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1). 2024. Available at: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&group_populations=1&key=total&types=0_1&sort_by=value1 (accessed 09/02/2026).
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. 275 с. State of oncological care in Russia in 2024. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2025. 275 p. (In Russ.).
3. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. 278 с. Malignant tumors in Russia in 2024 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2025. 278 p. (In Russ.).
4. Hsieh J.J., Purdue M.P., Signoretti S. et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17009. DOI: 10.1038/nrdp.2017.9
5. Moch H., Cubilla A.L., Humphrey P.A. et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. *Eur Urol* 2016;70(1):93–105. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.028
6. Tannir N.M., Jonasch E., Albiges L. et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ESPN): a randomized multicenter phase 2 trial. *Eur Urol* 2016;69(5):866–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.10.049
7. Armstrong A.J., Halabi S., Eisen T. et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(3):378–88. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00515-X
8. McDermott D.F., Lee J.L., Zibro M. et al. Open-label, single-arm, phase II study of pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2021;39(9):1029–39. DOI: 10.1200/JCO.20.02365
9. 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;42:3911–6. DOI: 10.1200/JCO.24.00767
10. Tykodi S.S., Gordan L.N., Alter R.S. et al. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma: results from the phase 3b/4 CheckMate 920 trial. *J Immunother Cancer* 2022;10:e003844. DOI: 10.1136/jitc-2021-003844
11. Bergmann L., Albiges L., Ahrens M. et al.; Interdisciplinary Renal Cell Carcinoma Working Group of the DKG (IAGN). Prospective randomized 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;36(7):796–806. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.03.016
12. Fitzgerald K.N., Lee C.H., Voss M.H. et al. Cabozantinib plus nivolumab in patients with non-clear cell renal cell carcinoma: updated results from a phase 2 trial. *Eur Urol* 2024;86(2):90–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2024.04.025
13. 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
14. Pembrolizumab plus lenvatinib for previously untreated advanced non-clear cell renal cell carcinoma: 3-year follow-up of the phase 2 KEYNOTE-B61 study. Presented at the 2025 Kidney Cancer Research Summit; July 17–18, 2025; Boston, MA. Abstract.
15. National Comprehensive Cancer Network. Kidney Cancer (Version 1.2026). Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf (accessed 24/02/2026).
16. Волкова М.И., Носов Д.А., Алексеев Б.Я. и др. Почечноклеточный рак. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):214–28. Volkova M.I., Nosov D.A., Alekseev B.Ya. et al. Renal cell carcinoma. RUSSCO Clinical Guidelines, Part 1.2. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2025;15(3s2):214–28. (In Russ.).

Вклад авторов

Авторы заявляют о соответствии статьи международным критериям ICMJE.

А.А. Лебединец, А.О. Шкурат, С.М. Алексеев: сбор данных, анализ и участие в написании текста статьи.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

A.A. Lebedinets, A.O. Shkurat, S.M. Alekseev: data collection, analyzing and participation in writing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Лебединец / A.A. Lebedinets: <https://orcid.org/0009-0002-0240-6656>

А.О. Шкурат / A.O. Shkurat: <https://orcid.org/0000-0003-0776-724X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. 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 publication was prepared with financial support from Eisai. During manuscript preparation, the authors retained independence of opinion. The authors bear full responsibility for the content and editing of the publication.

Статья поступила: 11.02.2026. **Принята к публикации:** 26.02.2026. **Опубликована онлайн:** 27.02.2026.

Article submitted: 11.02.2026. **Accepted for publication:** 26.02.2026. **Published online:** 27.02.2026.