

Сравнительный анализ эффективности и безопасности комбинированной иммунотерапии и иммунотаргетной терапии в 1-й линии лечения распространенного почечно-клеточного рака: исследование реальной клинической практики

И.А. Покатаев^{✉1}, О.А. Стативко¹, М.И. Волкова^{1,2}, А.Н. Федорова¹, Е.В. Зуева¹, М.Р. Ибрагимова¹, Е.В. Царева¹, Т.Г. Антонова¹, О.Р. Сеницына¹, В.А. Черняев¹, Я.В. Гриднева^{1,3}, А.В. Оскарёв¹, В.Н. Галкин¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Сравнить эффективность и безопасность комбинированной иммунотерапии (dual immune-oncology – IO combination therapies, IO-IO; IO-IO комбинация, IO-IO) и иммунотаргетной терапии (ИТТ) 1-й линии у больных распространенным почечно-клеточным раком (ПКР), получавших лечение в широкой клинической практике.

Материалы и методы. В амбиспективное исследование включались пациенты с метастатическим ПКР в возрасте ≥18 лет, с измеряемыми опухолевыми очагами, которым в 1-й линии проводилась IO-IO или ИТТ. Первичной конечной точкой являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Результаты. В исследование включены данные 126 пациентов, которым проводили IO-IO [46 (36,5%) пациентов групп промежуточного и плохого прогноза IMDC] или ИТТ [80 (63,5%) пациентов всех групп прогноза IMDC]. При медиане наблюдения за всеми больными 16,1 (0,1–44,9) мес медиана ВБП равнялась 16,1 (10,9–21,3) мес, медиана общей выживаемости (ОВ) не достигнута; однолетняя ОВ – 83,0%; частота объективных ответов (ЧОО) на 1-ю линию терапии составила 44,4% при частоте полных ответов 3,2%. Частота контроля над опухолью – 88,1%. Во всей популяции ИТТ по сравнению с IO-IO комбинацией обеспечивала значимое преимущество ЧОО (51,2% vs 32,6%; $p=0,032$), ВБП (медиана 22,9 мес vs 8,0 мес; $p<0,001$) и ОВ (медиана не достигнута vs 26,9 мес; $p=0,009$). Лечебные группы разбалансированы по частоте синхронных метастазов ($p=0,030$) и распределению по прогнозу IMDC ($p<0,0001$). После обратного взвешенного распределения пациентов в лечебные группы сохраняются преимущества ИТТ по сравнению с IO-IO комбинацией в отношении ЧОО (50,0% vs 32,6%; $p=0,053$), медианы ВБП (21,0 мес vs 8,0 мес; $p=0,004$) и однолетней ОВ (87,5% vs 65,2%; $p=0,042$). В популяции обратного взвешенного распределения многофакторный анализ подтвердил независимую прогностическую значимость режима терапии для ВБП (отношение рисков 2,3, 95% доверительный интервал 1,1–4,8; $p=0,037$) и ОВ (отношение рисков 2,3, 95% доверительный интервал 1,1–4,8; $p=0,037$). Различий профиля безопасности IO-IO комбинации и ИТТ не выявлено.

Заключение. Полученные результаты позволяют сформировать гипотезу о более высокой эффективности ИТТ по сравнению с IO-IO комбинацией в 1-й линии лечения распространенного ПКР групп промежуточного и плохого прогноза IMDC.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, комбинированная иммунотерапия, ингибиторы тирозинкиназ, IO-IO комбинация, иммунотаргетная терапия

Для цитирования: Покатаев И.А., Стативко О.А., Волкова М.И., Федорова А.Н., Зуева Е.В., Ибрагимова М.Р., Царева Е.В., Антонова Т.Г., Сеницына О.Р., Черняев В.А., Гриднева Я.В., Оскарёв А.В., Галкин В.Н. Сравнительный анализ эффективности и безопасности комбинированной иммунотерапии и иммунотаргетной терапии в 1-й линии лечения распространенного почечно-клеточного рака: исследование реальной клинической практики. Современная Онкология. 2024;26(3):353–359. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202888

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Покатаев Илья Анатольевич – д-р мед. наук, рук. службы химиотерапевтического лечения Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». E-mail: pokia@mail.ru; SPIN-код: 7338-9428

Стативко Олеся Алексеевна – врач-химиотерапевт, зав. химиотерапевтическим отд-нием №4 Центра амбулаторной онкологической помощи Северо-Восточного административного округа Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». SPIN-код: 3627-0262

Волкова Мария Игоревна – д-р мед. наук, врач-онколог онкологического отд-ния №8 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.С. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. SPIN-код: 8942-0678

Федорова Алина Николаевна – врач-химиотерапевт химиотерапевтического отд-ния №4 Центра амбулаторной онкологической помощи Северо-Восточного административного округа Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

Зуева Елена Владимировна – канд. мед. наук, врач-химиотерапевт химиотерапевтического отд-ния №4 Центра амбулаторной онкологической помощи Северо-Восточного административного округа Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

[✉]Ilya A. Pokataev – D. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". E-mail: pokia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9864-3837

Olesia A. Stativko – oncologist, Department Head, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0009-0002-1084-1551

Maria I. Volkova – D. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-7754-6624

Alina N. Fedorova – oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0009-0007-2569-7632

Elena V. Zueva – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0009-0004-7926-2798

Comparative analysis of efficacy and safety of combined immunotherapy and immune targeted therapy in the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: a real-world study

Ilya A. Pokataev^{✉1}, Olesia A. Stativko¹, Maria I. Volkova^{1,2}, Alina N. Fedorova¹, Elena V. Zueva¹, Mulaim R. Ibragimova¹, Elena V. Tsareva¹, Tatiana G. Antonova¹, Ogulshat R. Sinitsyna¹, Vitalii A. Cherniaev¹, Yana V. Gridneva^{1,3}, Albert V. Oskarev¹, Vsevolod N. Galkin¹

¹Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To compare of efficacy and safety of combined immune therapy (dual immune-oncology – IO combination therapies, IO-IO) and immune targeted therapy (ITT) in the first line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) treated in real world clinical practice.

Materials and methods. The ambispective study enrolled patients with metastatic RCC aged ≥18 years, with measurable neoplastic lesions, who were treated with first-line IO-IO therapy or ITT. The primary endpoint was progression-free survival (PFS).

Results. The study included data from 126 patients treated with IO-IO [46 (36.5%) patients of the IMDC intermediate and poor prognostic groups] or ITT [80 (63.5%) patients of all IMDC prognostic groups]. In a median follow-up of all patients of 16.1 (0.1–44.9) months, the median PFS was 16.1 (10.9–21.3) months, the median overall survival (OS) was not reached; one-year OS was 83.0%; the objective response rate on the first line of therapy was 44.4% with a complete response rate of 3.2%. The rate of tumor control was 88.1%. In the overall population, ITT versus IO-IO provided a significant benefit in terms of ORR (51.2% vs 32.6%; $p=0.032$), PFS (median 22.9 months vs 8.0 months; $p=0.004$) and one-year OS (87.5% vs 65.2%; $p=0.042$). In the IPTW population, multivariate analysis confirmed the independent prognostic significance of the treatment regimen for PFS (hazard ratio, 2.3; 95% confidence interval, 1.1–4.8; $p=0.037$) and OS (hazard ratio, 2.3; 95% confidence interval 1.1–4.8; $p=0.037$). No difference in the safety profile of IO-IO and ITT was identified.

Conclusion. The results support the hypothesis that ITT is more effective than IO-IO in the first-line treatment of advanced RCC in patients of IMDC intermediate and poor prognostic groups.

Keywords: renal cell carcinoma, combination immune therapy, tyrosine kinase inhibitors, IO-IO, immune targeting therapy

For citation: Pokataev IA, Stativko OA, Volkova MI, Fedorova AN, Zueva EV, Ibragimova MR, Tsareva EV, Antonova TG, Sinitsyna OR, Cherniaev VA, Gridneva YaV, Oskarev AV, Galkin VN. Comparative analysis of efficacy and safety of combined immunotherapy and immune targeted therapy in the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: a real-world study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):353–359. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202888

Введение

Несмотря на постепенную миграцию стадии рака почки в сторону увеличения доли локализованных форм заболевания, диссеминированный почечно-клеточный рак (ПКР) на момент первичного обращения диагностируется приблизительно в 1/3 случаев, а у каждого четвертого пациента, подвергнутого радикальному лечению метастатического ПКР, при дальнейшем наблюдении развиваются метастазы [1]. От 75 до 85% больных диссеминированным ПКР имеют факторы риска, выделенные International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC), что позволяет

классифицировать подобных пациентов в группы промежуточного (1–2 фактора риска) или неблагоприятного (3 и более факторов риска) прогноза [2]. Последние исследования показали, что у больных метастатическим ПКР (мПКР) групп промежуточного и неблагоприятного прогноза значимое преимущество общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) обеспечивают комбинированные терапевтические режимы, основанные на ингибиторах контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа [3–7], что отражено в текущих международных [8] и национальных [9, 10] рекомендациях по лечению рака почки. При этом

Информация об авторах / Information about the authors

Ибрагимова Мулаим Руфатовна – врач-химиотерапевт химиотерапевтического отделения №4 Центра амбулаторной онкологической помощи Северо-Восточного административного округа Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

Царева Елена Владимировна – врач-химиотерапевт химиотерапевтического отделения №4 Центра амбулаторной онкологической помощи Северо-Восточного административного округа Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

Антонова Татьяна Галаятдиновна – зав. дневным стационаром противоопухолевой и лекарственной терапии Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

Синицына Огульшат Ремезановна – врач-онколог, зав. онкоурологическим отделением №1 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

Черняев Виталий Александрович – канд. мед. наук, зав. онкоурологическим отделением №3 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

Mulaim R. Ibragimova – oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0000-0002-1615-2055

Elena V. Tsareva – oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0009-0006-0637-9826

Tatiana G. Antonova – oncologist, Department Head, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0009-0007-6646-7454

Ogulshat R. Sinitsyna – oncologist, Department Head, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0009-0003-7184-0410

Vitalii A. Cherniaev – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0000-0003-1258-0922

среди режимов предпочтения с равным уровнем доказательности фигурируют комбинированная иммунотерапия (dual immune-oncology – IO combination therapies, IO-IO; IO-IO) ниволумаб с ипилимумабом и иммунотаргетная терапия – ИТТ (пембролизумаб с леватинибом или акситинибом, ниволумаб с кабозантинибом). В качестве альтернативного режима выделен авелумаб с акситинибом [8–10]. Как IO-IO, так и все режимы ИТТ в регистрационных исследованиях сравнивались с предшествующим стандартом 1-й линии терапии мПКР [3–7]. Однако прямое сравнение IO-IO и ИТТ не проводилось.

Исследование предпринято с целью сравнения эффективности и безопасности IO-IO и ИТТ в 1-й линии лечения больных распространенным ПКР в широкой клинической практике.

Материалы и методы

В амбиспективное исследование включены медицинские данные 126 ранее не получавших противоопухолевой терапии больных верифицированным распространенным ПКР в возрасте ≥ 18 лет с измеряемыми опухолевыми очагами, которым проводилась IO-IO или ИТТ с 3 марта 2020 по 6 декабря 2023 г. Всем пациентам назначали 1-ю линию противоопухолевой терапии: 46 (36,5%) больных групп промежуточного и неблагоприятного прогноза получали ниволумаб с ипилимумабом, 80 (63,5%) пациентов всех групп риска – ИТТ, пембролизумаб с акситинибом (73; 57,9%) или леватинибом (7; 5,6%).

Терапию 1-й линии проводили согласно инструкции по применению препаратов, лечение прекращали при непереносимой токсичности или прогрессировании заболевания. Всем пациентам не более чем за 1 мес до старта терапии выполняли радиологическое обследование, основанное на компьютерной томографии органов грудной, брюшной полостей, забрюшинного пространства и органов таза с контрастным усилением. При противопоказаниях к введению йодсодержащего контрастного препарата компьютерная томография заменялась магнитно-резонансной томографией; при подозрении на метастазы в костях выполнялось сканирование скелета; при предполагаемом поражении головного мозга – магнитно-резонансная томография головы. Всем пациентам в процессе терапии производили регулярную оценку эффекта каждые 3 мес или по клиническим показаниям с большей частотой. Достигнутый эффект трактовали по критериям RECIST 1.1.

У всех пациентов регистрировали нежелательные явления (НЯ), оценивали их возможную взаимосвязь с терапией, определяли степень тяжести по критериям CTCAE v. 5.0 [11], а также отмечали случаи редукции доз, перерывов в лечении и отмены терапии 1-й линии.

Первичной конечной точкой исследования являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП), ко вторичным точкам относились общая выживаемость (ОВ), частота (ЧОО) и длительность (ДО) объективного ответа, частота (ЧКО) и длительность контроля над опухолью, а также безопасность.

Данные пациентов консолидировали в виде электронных таблиц Excel с помощью специально разработанного

кодификатора. Анализ результатов осуществляли с применением блока статистических программ IBM SPSS Statistics. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$. Продолжительность жизни рассчитывали от даты начала противоопухолевой терапии до последнего дня наблюдения или неблагоприятного исхода. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Мейера, различия выживаемости определяли с помощью log-rank теста. Для исключения влияния на результаты дисбаланса потенциально значимых для прогноза факторов между лечебными группами использовали методику обратного взвешенного распределения (IPTW).

Результаты

Медиана возраста всех 126 пациентов составила 65,1 года, соотношение мужчин и женщин – 3:1. Клинически значимое снижение соматического статуса на момент старта терапии 1-й линии, соответствующее по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2–3 баллам, отмечено в 25 (37,1%) случаях. Преобладали больные светлоклеточным ПКР – 120 (96,0%), однако у 5 (4,0%) пациентов верифицирован несветлоклеточный вариант опухоли: папиллярный – 3 (2,4%), хромофобный – 1 (0,8%), неклассифицируемый – 1 (0,8%). Саркоматоидная дифференцировка ПКР верифицирована в 25 (17,9%) препаратах. Доминировали больные с местно-распространенными первичными опухолями почки Т3–4 (86; 68,3%), не имевшие регионарных метастазов на момент постановки диагноза (N0 – 91; 31,7%), с синхронными метастазами (67; 53,2%) одной локализации (68; 64,0%). Чаще всего диагностировали метастатическое поражение легких – 77 (61,1%), нерегионарных лимфоузлов – 42 (33,6%) и костей скелета – 39 (31,0%). Первичная опухоль до старта противоопухолевого лечения удалена в 79 (62,7%) случаях. На момент инициации терапии 1-й линии в группу благоприятного прогноза IMDC классифицированы 17 (13,5%), промежуточного прогноза – 74 (58,7%), неблагоприятного прогноза – 34 (27,0%) пациента. У 1 (0,8%) больного группа риска не определена (табл. 1).

Медиана наблюдения за всеми больными составила 16,1 (0,1–44,9) мес. Терапию 1-й линии завершили 74 (58,7%) пациента: из-за прогрессирования – 60 (47,6%), непереносимой токсичности – 8 (6,3%), тяжелых коморбидных состояний, не связанных с ПКР и противоопухолевой терапией, – 6 (4,8%). Последующую терапию, основанную на тирозинкиназных ингибиторах I и II поколения, ингибиторах mTOR и PD-1, получили 48 (38,0%) больных. На момент завершения сбора данных 92 (73,0%) пациента живы с метастазами, 31 (24,6%) больной умер от прогрессирования рака почки, 3 (2,4%) пациента умерли с метастазами, без признаков прогрессирования ПКР при последнем радиологическом обследовании, от иных причин.

Во всей популяции исследования медиана ВБП равнялась 16,1 (10,9–21,3) мес, медиана ОВ не достигнута. Однолетняя

Информация об авторах / Information about the authors

Гриднева Яна Владимировна – канд. мед. наук, зав. онкологическим отделением №8 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», доц. каф. онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). SPIN-код: 4189-6387

Оскарёв Альберт Валерьевич – врач-онкоуролог, зав. онкоурологическим отделением №2 Центра амбулаторной онкологической помощи Северо-Восточного административного округа Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

Галкин Всеволод Николаевич – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

Yana V. Gridneva – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-9015-2002

Albert V. Oskarev – oncurologist, Department Head, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0000-0003-0847-4449

Vsevolod N. Galkin – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0000-0002-6619-6179

| Таблица 1. Характеристика пациентов всей популяции исследования Table 1. Characteristics of patients of the overall study population | | | | | | | |
|---|--------------|------|--------------|------|---------|---------------|------|
| Характеристика | ИО-ИО (n=46) | | ИТТ (n=80) | | p | Вся популяция | |
| | абс. | % | абс. | % | | абс. | % |
| Возраст, медиана (min–max), лет | 64,1 (38–86) | | 65,6 (44–86) | | 0,241 | 65,1 (38–86) | |
| Мужской пол | 34 | 73,9 | 60 | 75,0 | 0,527 | 94 | 74,6 |
| ECOG>1 | 11 | 23,9 | 14 | 17,5 | 0,260 | 25 | 19,8 |
| Светлоклеточ- ный рак | 44 | 95,7 | 76 | 96,2 | 0,609 | 120 | 96,0 |
| Саркоматоид- ный компонент в опухоли | 10 | 27,8 | 10 | 13,2 | 0,055 | 20 | 17,9 |
| Категория Т3–4 | 32 | 69,6 | 54 | 67,5 | 0,486 | 86 | 68,3 |
| Категория N1 | 13 | 28,3 | 22 | 28,2 | 0,576 | 35 | 28,2 |
| Категория M1 | 30 | 65,2 | 37 | 46,3 | 0,030 | 67 | 53,2 |
| Метастазы ≥1 локализации | 19 | 41,3 | 39 | 48,8 | 0,267 | 58 | 46,0 |
| Локализация метастазов | | | | | | | |
| лимфоузлы | 15 | 32,6 | 27 | 34,2 | 0,509 | 42 | 33,6 |
| легкие | 30 | 65,2 | 47 | 58,8 | 0,300 | 77 | 61,1 |
| кости | 15 | 32,6 | 24 | 30,0 | 0,456 | 39 | 31,0 |
| печень | 4 | 8,7 | 15 | 18,8 | 0,102 | 19 | 15,1 |
| головной мозг | 2 | 4,3 | 3 | 3,8 | 0,604 | 5 | 4,0 |
| Удалена первич- ная опухоль | 27 | 58,7 | 52 | 65,0 | 0,303 | 79 | 62,7 |
| Группа прогноза IMDC | | | | | | | |
| благоприят- ный | 0 | 0,0 | 17 | 21,3 | 0,001 | 17 | 13,5 |
| промежуточ- ный | 28 | 60,9 | 46 | 57,5 | | 74 | 58,7 |
| неблагопри- ятный | 18 | 39,1 | 16 | 20,0 | <0,0001 | 34 | 27,0 |
| не оценен | 0 | 0,0 | 1 | 1,3 | | 1 | 0,8 |

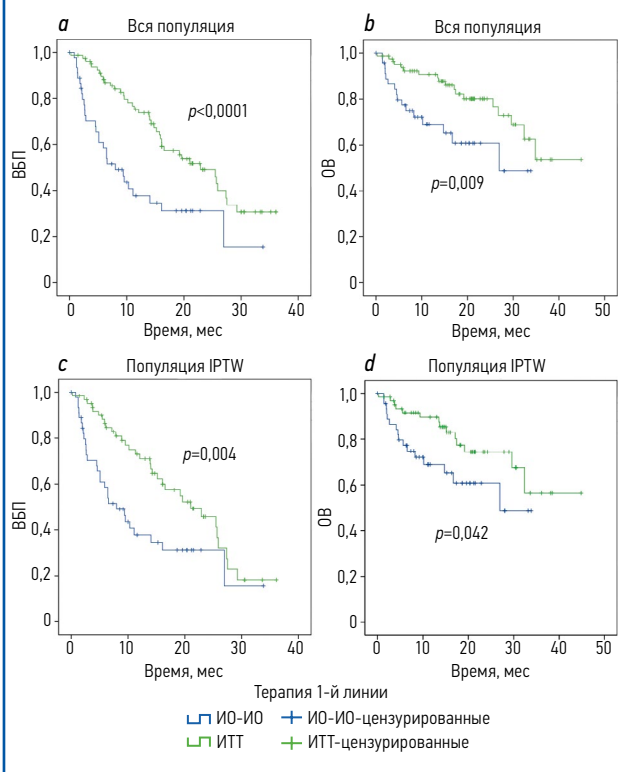
| Таблица 2. Эффективность терапии 1-й линии у пациентов всей популяции исследования, групп промежуточного и неблагоприятного прогноза IMDC, больных с саркоматоидной дифференцировкой опухоли Table 2. Efficacy of first-line therapy in patients of the overall study population, IMDC intermediate and poor prognosis groups, patients with sarcomatoid tumor differentiation | | | | |
|---|--------------------|--------------------|-------|--------------------|
| Эффективность терапии 1-й линии | ИО-ИО | ИТТ | p | Вся популяция |
| Вся популяция | n=46 | n=80 | | n=126 |
| Лучший ответ на лечение, абс. (%) | | | | |
| ПО | 1 (2,2) | 3 (3,8) | | 4 (3,2) |
| частичный | 14 (30,4) | 38 (47,5) | | 52 (41,3) |
| стабилизация | 20 (43,5) | 35 (43,8) | | 55 (43,7) |
| прогресси- рование | 6 (13,0) | 2 (2,5) | 0,026 | 8 (6,3) |
| не оценен | 5 (10,9) | 2 (2,5) | | 7 (5,6) |
| Объективный ответ, абс. (%) | 15 (32,6) | 41 (51,2) | 0,032 | 56 (44,4) |
| Медиана длительности, мес (95% ДИ) | 12,3 (6,1–18,4) | 18,9 (9,6–28,1) | 0,165 | 17,0 (6,9–26,8) |
| Контроль над опухолью, абс. (%) | 35 (76,1) | 76 (95,0) | 0,002 | 111 (88,1) |
| Медиана длительности, мес (95% ДИ) | 10,7 (2,2–19,1) | 16,4 (7,1–25,7) | 0,387 | 14,6 (5,7–24,5) |

| Таблица 2 (Окончание). Эффективность терапии 1-й линии у пациентов всей популяции исследования, групп промежуточного и неблагоприятного прогноза IMDC, больных с саркоматоидной дифференцировкой опухоли Table 2 (End). Efficacy of first-line therapy in patients of the overall study population, IMDC intermediate and poor prognosis groups, patients with sarcomatoid tumor differentiation | | | | |
|---|--------------------|---------------------|---------|---------------------|
| Эффективность терапии 1-й линии | ИО-ИО | ИТТ | p | Вся популяция |
| Медиана ВБП, мес (95% ДИ) | 8,0 (4,4–11,6) | 22,9 (16,3–29,4) | <0,0001 | 16,1 (10,9–21,3) |
| Медиана ОВ, мес (95% ДИ) | 26,9 (18,1–НД) | НД | 0,009 | НД |
| Однолетняя ОВ, % | 69,0 | 89,2 | | 83,0 |
| Промежуточ- ный прогноз IMDC | n=28 | n=46 | | |
| Лучший ответ на лечение, абс. (%) | | | | |
| ПО | 1 (3,6) | 3 (6,5) | 0,054 | 4 (5,4) |
| Объективный ответ, абс. (%) | 10 (35,7) | 24 (52,2) | 0,075 | 34 (45,9) |
| Контроль над опухолью, абс. (%) | 23 (82,1) | 46 (100,0) | 0,006 | 69 (93,2) |
| Медиана ВБП, мес (95% ДИ) | 10,3 (7,5–13,1) | 22,9 (16,1–29,7) | 0,108 | 19,6 (10,7–28,6) |
| Медиана ОВ, мес (95% ДИ) | НД | НД | 0,184 | НД |
| Однолетняя ОВ, % | 84,0 | 90,3 | | 89,7 |
| Неблагопри- ятный прогноз IMDC | n=18 | n=16 | | |
| Лучший ответ на лечение, абс. (%) | | | | |
| ПО | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1,000 | 0 (0,0) |
| Объективный ответ, абс. (%) | 5 (27,8) | 7 (43,8) | 0,179 | 12 (35,5) |
| Контроль над опухолью, абс. (%) | 12 (66,7) | 12 (75,5) | 0,258 | 24 (70,6) |
| ВБП, мес (95% ДИ) | 5,1 (0,9–9,2) | 19,1 (10,8–27,6) | 0,038 | 8,0 (0,1–17,2) |
| ОВ, мес (95% ДИ) | 6,5 (3,6–10,1) | 19,2 (5,7–32,6) | 0,237 | 17,4 (8,9–25,9) |
| Саркоматоид- ная дифферен- цировка | n=10 | n=10 | | |
| Лучший ответ на лечение, абс. (%) | | | | |
| ПО | 0 (0,0) | 1 (10,0) | 0,198 | 1 (5,0) |
| Объективный ответ, абс. (%) | 3 (30,0) | 7 (70,0) | 0,089 | 10 (50,0) |
| Контроль над опухолью, абс. (%) | 5 (50,0) | 9 (90,0) | 0,070 | 14 (70,0) |
| ВБП, мес (95% ДИ) | 4,4 (0,7–8,3) | НД | 0,006 | 10,3 (4,2–16,4) |
| Однолетняя ОВ, % | 46,7 | 80,0 | 0,037 | 77,9 |
| Примечание. НД – не достигнута. | | | | |

ОВ составила 83,0%, ЧОО на 1-ю линию терапии – 44,4% при частоте полных ответов (ПО) 3,2%. Медиана ДО – 17,0 (6,9–26,8) мес. ЧКО (отсутствие прогрессирования ПКР) достигла 88,1%, медиана длительности контроля над опухолью – 14,6 (5,7–24,5) мес (табл. 2).

Во всей популяции исследования в группе ИТТ по сравнению с группой ИО-ИО отмечено значимое увеличение ВБП

Рис. 1. Выживаемость пациентов с распространенным ПКР в зависимости от режима 1-й линии терапии: а – ВБП во всей популяции; б – ОВ во всей популяции; в – ВБП в IPTW-популяции; д – ОВ в IPTW-популяции.
Fig. 1. Survival of patients with advanced RCC by first-line regimen: а – PFS in the overall population; б – OS in the overall population; в – PFS in the IPTW population; д – OS in the IPTW population.



(медиана ВБП 22,9 мес vs 8,0 мес; $p<0,001$) и ОВ (медиана ОВ не достигнута vs 26,9 мес; $p=0,009$); см. табл. 2; рис. 1, а, б. ИТТ по сравнению с ИО-ИО обеспечивала значимое преимущество ЧОО (51,2% vs 32,6%; $p=0,032$) и ЧКО (95,0% vs 76,1%; $p=0,002$) при сопоставимых медианах ДО и длительности контроля над опухолью ($p>0,05$ для всех).

ИТТ продемонстрировала большую эффективность, чем ИО-ИО, как у пациентов, классифицированных в группу промежуточного, так и у больных, относившихся к группе неблагоприятного прогноза IMDC (см. табл. 2). Среди пациентов с саркоматоидной дифференцировкой в опухоли ($n=20$) при использовании в 1-й линии терапии ИТТ по сравнению с ИО-ИО отмечена тенденция к увеличению ЧОО с 30,0 до 70,0% ($p=0,089$), ЧКО с 50,0 до 90,0% ($p=0,070$) и значимое увеличение медианы ВБП с 4,4 мес до недостигнутой при медиане наблюдения 15,1 (1,1–33,6) мес; $p=0,006$ (см. табл. 2).

Группы ИО-ИО и ИТТ оказались сбалансированными по основным демографическим характеристикам, морфологическим признакам и распространенности опухолевого процесса ($p>0,05$ для всех). Среди пациентов, получавших ИО-ИО, была значимо выше частота синхронных метастазов ($p=0,030$), а также доля больных группы неблагоприятного прогноза IMDC ($p<0,0001$) по сравнению с группой ИТТ (см. табл. 1). Для устранения влияния дисбаланса групп ИО-ИО и ИТТ по прогностически значимым характеристикам на различия результатов эффективности лечения из анализа исключены пациенты группы хорошего прогноза. В когорте пациентов групп промежуточного и плохого прогноза IMDC факторами риска ВБП в однофакторном анализе являлись соматический статус ECOG>1 ($p=0,042$) и метастазы в костях ($p<0,0001$). В регрессионном анализе доказана независимая прогностическая значимость костных метастазов (отношение рисков – ОР 2,3, 95% доверительный интервал – ДИ 1,3–4,0; $p=0,004$). Произведено обратное взвешенное распределение пациентов в лечебные группы (табл. 3).

Таблица 3. Характеристика пациентов популяции IPTW в лечебных группах
Table 3. Characteristics of patients in the IPTW population in treatment groups

| Параметры | ИО-ИО (n=46) | | ИТТ (n=62) | | p |
|------------------------------------|--------------|------|--------------|------|-------|
| | абс. | % | абс. | % | |
| Возраст, медиана (min–max), лет | 64,1 (38–86) | | 64,9 (44–82) | | 0,158 |
| Мужской пол | 34 | 73,9 | 51 | 82,3 | 0,157 |
| ECOG>1 | 11 | 23,9 | 14 | 22,6 | 0,525 |
| Категория Т3–4 | 32 | 69,6 | 44 | 71,0 | 0,520 |
| Категория N1 | 13 | 28,3 | 22 | 35,8 | 0,280 |
| Категория M1 | 30 | 65,2 | 36 | 58,1 | 0,280 |
| Метастазы ≥1 локализации | 19 | 41,3 | 22 | 35,5 | 0,459 |
| Локализация метастазов | | | | | |
| лимфоузлы | 15 | 32,6 | 24 | 39,3 | 0,305 |
| легкие | 30 | 65,2 | 40 | 64,5 | 0,552 |
| кости | 15 | 32,6 | 22 | 35,5 | 0,459 |
| печень | 4 | 8,7 | 12 | 19,4 | 0,101 |
| головной мозг | 2 | 4,3 | 2 | 3,2 | 0,571 |
| Светлоклеточный рак | 44 | 95,7 | 59 | 96,7 | 0,578 |
| Саркоматоидный компонент в опухоли | 10 | 27,8 | 9 | 15,5 | 0,121 |
| Удалена первичная опухоль | 27 | 58,7 | 34 | 54,8 | 0,420 |
| Группа прогноза IMDC | | | | | |
| промежуточный | 28 | 60,9 | 46 | 74,2 | 0,525 |
| неблагоприятный | 18 | 39,1 | 16 | 25,8 | |

Таблица 4. Эффективность терапии 1-й линии у больных популяции IPTW
Table 4. Efficacy of first-line therapy in patients of IPTW population

| Эффективность терапии 1-й линии | ИО-ИО (n=46) | ИТТ (n=62) | p |
|------------------------------------|-----------------|------------------|-------|
| Лучший ответ на лечение, абс. (%) | | | |
| полный | 1 (2,2) | 3 (4,8) | 0,099 |
| частичный | 14 (30,4) | 28 (45,2) | |
| стабилизация | 20 (43,5) | 27 (43,5) | |
| прогрессирование | 6 (13,0) | 2 (3,2) | |
| не оценен | 5 (10,9) | 2 (3,2) | |
| Объективный ответ, абс. (%) | 15 (32,6) | 31 (50,0) | 0,053 |
| Медиана длительности, мес (95% ДИ) | 12,3 (6,1–18,4) | 16,1 (8,1–24,0) | 0,440 |
| Контроль над опухолью, абс. (%) | 35 (76,1) | 58 (93,5) | 0,010 |
| Медиана длительности, мес (95% ДИ) | 10,7 (2,2–19,1) | 15,1 (6,4–23,8) | 0,642 |
| ВБП, мес (95% ДИ) | 8,0 (4,4–11,6) | 21,0 (12,9–29,1) | 0,004 |
| Однолетняя ОВ, % | 65,2 | 87,5 | 0,042 |

В популяции IPTW ($n=108$) ИТТ по сравнению с ИО-ИО сохраняла преимущества в отношении увеличения медианы ВБП (21,0 мес vs 8,0 мес; $p=0,004$) и однолетней ОВ (87,5% vs 65,2%; $p=0,042$), а также ЧОО (50,0% vs 32,6%; $p=0,053$) и ЧКО (93,5% vs 76,1%; $p=0,010$); табл. 4; рис. 1, в, д.

Помимо режима 1-й линии терапии в популяции IPTW факторами неблагоприятного прогноза ВБП, по данным однофакторного анализа, являлись низкий соматический статус (ECOG>1; $p=0,042$) и метастазы в костях ($p<0,0001$). В многофакторном анализе подтверждена независимая негативная прогностическая значимость группы неблагоприятного прогноза IMDC по сравнению с группой промежуточного прогноза

(ОР 2,6, 95% ДИ 1,1–5,9; $p=0,028$) и ИО-ИО в 1-й линии лечения по сравнению с ИТТ (ОР 2,3, 95% ДИ 1,1–4,8; $p=0,037$).

Кроме режима 1-й линии терапии в популяции IPTW факторами неблагоприятного прогноза ОВ, по данным однофакторного анализа, являлись низкий соматический статус (ECOG>1; $p=0,001$), группа прогноза IMDC ($p<0,0001$), синхронные метастазы ($p=0,050$), метастазы в печени ($p=0,044$) и костях ($p=0,008$). В многофакторном анализе подтверждена независимая негативная прогностическая значимость группы неблагоприятного прогноза IMDC (ОР 2,6, 95% ДИ 1,1–5,9; $p=0,028$) и ИО-ИО в 1-й линии лечения по сравнению с ИТТ (ОР 2,3, 95% ДИ 1,1–4,8; $p=0,037$).

Во всей популяции исследования частота НЯ 3–5-й степени тяжести сопоставима между группами ИО-ИО (14; 30,5%) и ИТТ (29; 36,3%). Смерть из-за НЯ зарегистрирована в одном случае в каждой лечебной группе (2,2 и 1,3% соответственно; $p>0,05$ для всех). Отмечена тенденция к большей частоте изменения режима терапии в связи с развитием проявлений токсичности в группе ИТТ – 20 (25,0%) из 80 – по сравнению с ИО-ИО – 7 (15,2%) из 46; $p=0,088$. Однако частота отмены обоих препаратов комбинации в группах была одинакова – 6 (7,5%) и 3 (6,5%) соответственно; $p=0,543$.

Обсуждение

Режимами предпочтения для 1-й линии терапии распространенного ПКР независимо от группы риска IMDC являются различные режимы ИТТ, а также ИО-ИО у пациентов групп промежуточного и неблагоприятного прогноза [8–10]. Основанием для подобных рекомендаций стали результаты завершённых рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы, в которых комбинированная терапия продемонстрировала значимое преимущество ВБП, ОВ и ЧОО по сравнению с предыдущим стандартом 1-й линии лечения сунитинибом в целевых популяциях больных [3–7]. Прямое сравнения ИО-ИО и ИТТ в РКИ не проводилось, что затрудняет выбор оптимальной лечебной тактики у пациентов групп промежуточного и плохого прогноза.

Мы провели амбиспективное исследование, включившее 126 пациентов с распространенным ПКР, получавших противоопухолевую терапию в реальной клинической практике и ожидаемо отклонявшихся по характеристикам от традиционных критериев включения в РКИ. Так, в нашей популяции 37,1% пациентов имели соматический статус ECOG 2–3, 4% больных имели несветлоклеточный вариант ПКР, частота саркоматоидной дифференцировки в опухолях оказалась высокой и достигла 17,9%. Демографические показатели, доля выявленных *de novo* метастазов, а также распределение больных по локализациям метастатического поражения оказались типичными, как и распределение пациентов в группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза IMDC (1:6:3) [3–7]. Выбор терапии 1-й линии осуществлялся на основании группы риска с индивидуальным учетом коморбидного фона: 36,5% пациентов получали ИО-ИО, 63,5% – ИТТ, преимущественно пембролизумаб с акситинибом (57,9%).

Эффективность комбинированной терапии, основанной на ингибиторах контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа, в реальной практике оказалась удовлетворительной. ЧОО у наших пациентов составила 44,4%, что сопоставимо с 43% в группе ИО-ИО из РКИ CheckMate 214 [12] и несколько ниже 60,6% в регистрационном РКИ пембролизумаба с акситинибом KEYNOTE-426 [13]. Тем не менее частота ПО (3,2%) существенно уступает результатам РКИ (12% на фоне ИО-ИО в РКИ CheckMate 214 [12] и 11% в группе ИТТ в РКИ KEYNOTE-426 [13]). Расхождение наших результатов с данными РКИ могут быть обусловлены как прогностически неблагоприятными характеристиками пациентов, так и более низким качеством оценки ответа на лечение в реальной клинической практике. ЧКО, достигшая в нашем исследовании 88,1%, сопоставима с данными РКИ (73% в группе ИО-ИО из РКИ CheckMate 214 [12] и 88,4% в группе ИТТ в РКИ KEYNOTE-426 [13]). Медиана длительности достигнутых ответов (17,0 мес) и контроля над опухолью (14,6 мес) оказалась

высокой и соответствовала ранее опубликованным данным РКИ [12, 13].

Во всей популяции нами отмечено достоверное преимущество ИТТ по сравнению с ИО-ИО в отношении ЧОО ($p=0,032$), ЧКО ($p=0,002$), ВБП ($p<0,001$) и ОВ ($p=0,009$). При этом наибольшую клиническую и статистическую значимость выигрыш от ИТТ обеспечивал в когортах пациентов с высоким риском прогрессирования и смерти от ПКР – в группе неблагоприятного прогноза IMDC и при саркоматоидной дифференцировке опухоли. Обратное взвешенное распределение пациентов в группы лечения позволило подтвердить преимущество ИТТ по сравнению с ИО-ИО в сбалансированных когортах больных, реализовавшееся в отношении всех ключевых критериев оценки эффективности, включая ЧОО, ЧКО, ВБП и ОВ. Более того, регрессионный анализ, включавший общепризнанные факторы риска, влиявшие на выживаемость и в нашей серии наблюдений (низкий соматический статус, группа неблагоприятного прогноза IMDC, синхронные метастазы, метастазы в печени и костях), подтвердил независимое влияние режима терапии 1-й линии на прогноз как ВБП, так и ОВ.

Ранние метаанализы данных РКИ 1-й линии терапии при распространенном ПКР групп промежуточного и плохого прогноза IMDC не выявляли значимых различий эффективности ИО-ИО и ИТТ [14]. По мере появления результатов РКИ ИТТ с новыми тирозинкиназными ингибиторами II поколения и увеличения сроков наблюдения за больными из первых РКИ соотношения рисков стали увеличиваться в пользу ИТТ. Последний метаанализ РКИ III фазы (2024 г.) свидетельствует о сопоставимом снижении риска смерти и увеличении вероятности ПО при использовании ИО-ИО и ИТТ по сравнению с сунитинибом. Однако ИТТ обеспечивает более выраженное снижение риска прогрессирования и смерти, а также большую вероятность достижения объективного ответа, чем ИО-ИО по сравнению с сунитинибом [15].

В ретроспективном когортном исследовании (2024 г.) с участием 582 больных мПКР, получавших ИО-ИО ($n=286$) или ИТТ ($n=296$), включая пембролизумаб с акситинибом или ленаватинибом, авелумаб с акситинибом, кабозантиниб с ниволумабом или атезолизумабом, проводили сравнительный анализ ОВ во всей популяции исследования, в когортах с базовой коррективкой лечебных групп по полу и возрасту, а также в группах, сопоставленных методом IPTW. Авторы продемонстрировали значимое снижение риска смерти при использовании ИТТ по сравнению с ИО-ИО во всей популяции исследования (ОР 0,65, 95% ДИ 0,45–0,93), после равномерного распределения больных в лечебных группах по демографическим характеристикам (ОР 0,55, 95% ДИ 0,37–0,83), а также при обратном взвешенном распределении пациентов в лечебные группы (ОР 0,61, 95% ДИ 0,39–0,97) [16]. Эти результаты сопоставимы с данными, полученными нами.

Мы не выявили значимых различий профиля безопасности ИО-ИО и ИТТ, что противоречит данным метаанализа РКИ, свидетельствующего о преимуществах ниволумаба с ипилимумабом по сравнению с иммунотаргетными комбинациями в отношении частоты тяжелых НЯ [17].

Несомненно, наше исследование имеет существенные ограничения, не позволяющие полностью полагаться на приведенные результаты. Ретроспективный набор большинства пациентов, малая выборка, отсутствие рандомизации и возможные риски, связанные с неучтенными факторами, потенциально способными повлиять на прогноз, обуславливают низкий уровень доказательности полученных данных. Тем не менее результаты позволяют сформировать гипотезу о более высокой эффективности ИТТ по сравнению с ИО-ИО в 1-й линии лечения распространенного ПКР групп промежуточного и плохого прогноза, требующую подтверждения в дальнейших исследованиях.

Заключение

В проведенном нами амбиспективном наблюдательном исследовании выявлено значимое увеличение ЧОО, ВБП и ОВ пациентов с мПКР, получавших в 1-й линии терапии ИТТ, по

сравнению с ИО-ИО. После обратного взвешенного распределения пациентов в лечебные группы преимущество эффективности ИТТ у больных групп промежуточного и неблагоприятного прогноза IMDC сохраняется. Различий профиля безопасности ИО-ИО и ИТТ не выявлено. Полученные результаты позволяют сформировать гипотезу о более высокой эффективности ИТТ по сравнению с ИО-ИО в 1-й линии лечения распространенного ПКР групп промежуточного и плохого прогноза IMDC, требующую подтверждения в рандомизированных исследованиях.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических

данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2022 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNI OI im. PA Gertsena – filial FGBU «NMI Ts radiologii» Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
2. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5794–9. DOI:10.1200/JCO.2008.21.4809
3. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al.; CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(14):1289–300. DOI:10.1056/NEJMoa2035716
4. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. *J Clin Oncol.* 2021;39(Suppl. 15):abstr 4500.
5. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al.; CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(9):829–41. DOI:10.1056/NEJMoa206982
6. Larkin J, Oya M, Martignoni M, et al. Avelumab Plus Axitinib as First-Line Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma: Long-Term Results from the JAVELIN Renal 100 Phase Ib Trial. *Oncologist.* 2023;28(4):333–40. DOI:10.1093/oncolo/oyac243
7. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al.; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277–90. DOI:10.1056/NEJMoa1712126
8. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. NCCN Guidelines® Insights: Kidney Cancer, Version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024;22(1):4–16. DOI:10.6004/jnccn.2024.0008
9. Волкова М.И., Алексеев Б.Я., Гладков О.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO.* 2022;12(#3s2):579–88 [Volkova MI, Alekseev BI, Gladkov OA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu pochechnokletchnogo raka. *Zlokachestvennye Opukholi: Prakticheskie Rekomendatsii RUSSCO.* 2022;12(#3s2):579–88 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-579-588
10. Рак паренхимы почки. Клинические рекомендации. 2023 [Rak parenkhimyi pochki. Klinicheskie rekomendatsii. 2023 (in Russian)].
11. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Version 5.0. National Cancer Institute. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf. Accessed: 28.05.2024.
12. Tannir NM, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) vs sunitinib (SUN) for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC): Long-term follow-up data from the phase 3 CheckMate 214 trial. *J Clin Oncol.* 2024;42(Suppl. 4):abstr 363. DOI:10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.363
13. Plimack ER, Powles T, Stus V, et al. Pembrolizumab Plus Axitinib Versus Sunitinib as First-line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: 43-month Follow-up of the Phase 3 KEYNOTE-426 Study. *Eur Urol.* 2023;84(5):449–54. DOI:10.1016/j.eururo.2023.06.006. Erratum in: *Eur Urol.* 2023;84(5):e123–4. DOI:10.1016/j.eururo.2023.08.010. Erratum in: *Eur Urol.* 2024;85(2):e58–9. DOI:10.1016/j.eururo.2023.11.016
14. Hoeh B, Flammia RS, Hohenhorst L, et al. IO-IO vs IO-TKI efficacy in metastatic kidney cancer patients: A structured systematic review over time. *Semin Oncol.* 2022;49(5):394–9. DOI:10.1053/j.seminoncol.2022.10.001
15. Yanagisawa T, Mori K, Matsukawa A, et al. Updated systematic review and network meta-analysis of first-line treatments for metastatic renal cell carcinoma with extended follow-up data. *Cancer Immunol Immunother.* 2024;73(2):38. DOI:10.1007/s00262-023-03621-1
16. Bolan P, Hui G, Low Y, et al. Real world evidence comparison of first-line (1L) immune-oncology (IO)/tyrosine kinase inhibitor (TKI) vs IO/IO combination therapy in renal cell carcinoma (RCC). *Journal of Clinical Oncology.* 2024;42(Suppl. 4):abstr 402. DOI:10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.402
17. Nocera L, Karakiewicz PI, 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

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.06.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.10.2024