

# Эффективность и безопасность иммунотерапии метастатического почечно-клеточного рака

М.А. Лядова<sup>1,2</sup>, Д.С. Федоринов<sup>1,3</sup>, Т.А. Нерсесова<sup>✉1</sup>, Я.В. Гриднева<sup>1,4</sup>, М.И. Волкова<sup>1,3</sup>, К.В. Лядов<sup>4,5</sup>, Е.С. Кузьмина<sup>1</sup>, Т.Г. Антонова<sup>1</sup>, И.А. Покатаев<sup>1</sup>, В.Н. Галкин<sup>1</sup>, И.В. Поддубная<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>5</sup>ООО «Московский центр восстановительного лечения», Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность применения ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (ПКР) в российской популяции пациентов.

**Материалы и методы.** В данное ретроспективное исследование включен 231 пациент (157 мужчин и 74 женщины) в возрасте от 44 до 86 лет (медиана 64,56±8,09), которые проходили обследование и лечение в Онкологическом центре №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» и ООО МЦВЛ.

**Результаты.** Медиана наблюдения составила 16,6 мес (13,38–18,61). Оценка эффективности терапии проводилась у всех пациентов, включенных в исследование. Объективный ответ (полная регрессия + частичная регрессия) достигнут у 45 (19,5%) пациентов. Контроль над заболеванием (объективный ответ + стабилизация) зарегистрирован у 186 (80,5%) пациентов. Медиана общей выживаемости у пациентов с метастатическим ПКР составила 15,62 мес [95% доверительный интервал – ДИ 12,89–17,75], в группе 1-й линии – 13,18 мес [95% ДИ 11,21–17,75], в группе 2-й и более линий – 16,72 мес [95% ДИ 13,41–20,19]. Иммуноопосредованные нежелательные явления 1–2-й степени выявлены у 81,8% (n=189) пациентов, из которых 97 (78,9%) получали 1-ю линию иммунотерапии и 92 (85,2%) – 2-ю и более.

**Заключение.** Иммунотерапия ПКР в российской популяции пациентов позволяет достичь высоких показателей объективного ответа и контроля над заболеванием в 1-й линии лечения (19,5 и 80,5% соответственно). Для данного метода лечения характерно развитие незначительного количества иммуноопосредованных нежелательных явлений 3–4-й степени (3,03% по нашим данным), что свидетельствует о приемлемом профиле безопасности и сопоставимо с данными зарубежных исследований.

**Ключевые слова:** иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек иммунитета, иммуноопосредованные нежелательные явления, рак почки

**Для цитирования:** Лядова М.А., Федоринов Д.С., Нерсесова Т.А., Гриднева Я.В., Волкова М.И., Лядов К.В., Кузьмина Е.С., Антонова Т.Г., Покатаев И.А., Галкин В.Н., Поддубная И.В. Эффективность и безопасность иммунотерапии метастатического почечно-клеточного рака. Современная Онкология. 2025;27(1):36–41. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.203025

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Термин «почечно-клеточный рак» (ПКР) объединяет гетерогенную группу злокачественных опухолей, происходящих из эпителиальных клеток почечных канальцев [1]. Основными морфологическими подтипами являются папиллярный, хромофобный и светлоклеточный ПКР, на которые приходится около 80% всех случаев рака почки [2, 3]. ПКР входит в десятку наиболее распространенных видов онкологических заболеваний в мире наряду с колоректальным раком, раком молочной железы, раком легких и меланомой.

Частота возникновения ПКР составляет примерно 79 тыс. новых случаев в год [4, 5]. В России в 2022 г. зарегистрировано 22 637 новых случаев ПКР. Среди больных, наблюдавшихся 5 лет и более, удельный вес пациентов с опухолями почки составил 5,3% [6].

К наиболее распространенным факторам риска, связанным с развитием ПКР, относятся избыточная масса тела, курение и гипертоническая болезнь. Примерно у 1/3 пациентов с ПКР на момент постановки диагноза имеются отдаленные метастазы, а 5-летняя выживаемость в данной группе пациентов не превышает 12% [5].

ПКР – высокоиммуногенная опухоль с инфильтрирующими клетками, включающими CD8+ Т-лимфоциты, дендритные клетки, натуральные киллеры (НК-клетки) и макрофаги, что послужило основанием для проведения клинических исследований, посвященных иммунотерапии (ИТ) [7]. Ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ) представляют собой моноклональные антитела, нацеленные на связь между белком запрограммированной гибели клеток 1-го типа (PD-1) и его лигандами

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Нерсесова Татьяна Александровна – врач-онколог химиотерапевтического отделения ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». E-mail: dr.nersesova@gmail.com

Лядова Марина Александровна – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отделением №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», ассистент каф., Новокузнецкий ГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО. SPIN-код: 8220-2854

Федоринов Денис Сергеевич – врач-онколог отделения химиотерапии №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», ассистент каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. SPIN-код: 1079-8460

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

✉Tatiana A. Nersesova – Oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». E-mail: dr.nersesova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7853-0349

Marina A. Lyadova – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department», Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-9558-5579

Denis S. Fedorinov – Oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department», Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-5516-7367

Yana V. Gridneva – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department», Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-9015-2002

# Efficacy and safety of immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: A retrospective study

Marina A. Lyadova<sup>1,2</sup>, Denis S. Fedorinov<sup>1,3</sup>, Tatiana A. Nersesova<sup>✉1</sup>, Yana V. Gridneva<sup>1,4</sup>, Maria I. Volkova<sup>1,3</sup>, Konstantin V. Lyadov<sup>4,5</sup>, Evgeniya S. Kuzmina<sup>1</sup>, Tatyana G. Antonova<sup>1</sup>, Ilya A. Pokataev<sup>1</sup>, Vsevolod N. Galkin<sup>1</sup>, Irina V. Poddubnaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Moscow Center for Rehabilitation Treatment, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To evaluate the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) in the Russian patient population.

**Materials and methods.** This retrospective study included 231 patients (157 males and 74 females) aged 44 to 86 years (median 64.56±8.09) who underwent examination and treatment at Moscow City Hospital named after S.S. Yudin and Moscow Center for Rehabilitation Treatment.

**Results.** The median follow-up was 16.6 months (13.38–18.61). The effectiveness of therapy was evaluated in all patients included in the study. Objective response (complete regression + partial regression) was achieved in 45 (19.5%) patients. Disease control (objective response + stabilization) was reported in 186 (80.5%) subjects. Median of overall survival in patients with metastatic RCC was 15.62 months (95% confidence interval [CI] 12.89–17.75): in the 1st line group, 13.18 months (95% CI 11.21–17.75), and in the 2nd and subsequent lines group, 16.72 months (95% CI 13.41–20.19). Grade 1–2 immune-mediated adverse events were reported in 81.8% (n=189) of patients, of which 97 (78.9%) received 1st line immunotherapy and 92 (85.2%) received 2nd and subsequent lines.

**Conclusion.** RCC immunotherapy in the Russian population is associated with high rates of objective response and disease control in the first line of treatment (19.5 and 80.5%, respectively). This treatment method is typically associated with a small number of grade 3–4 immune-mediated adverse events (3.03% according to our data), which indicates an acceptable safety profile and is comparable with the data from foreign studies.

**Keywords:** immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, immune-mediated adverse events, kidney cancer

**For citation:** Lyadova MA, Fedorinov DS, Nersesova TA, Gridneva YaV, Volkova MI, Lyadov KV, Kuzmina ES, Antonova TG, Pokataev IA, Galkin VN, Poddubnaya IV. Efficacy and safety of immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: A retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2025;27(1):36–41. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.203025

PD-L1 и PD-L2 [8]. Рецептор PD-1 расположен на Т-клетках, тогда как PD-L1 и PD-L2 присутствуют на других иммунных клетках. Лиганд можно обнаружить как на опухолевых клетках, так и на клетках иммунного инфильтрата, что позволяет им связываться с рецептором PD-1 Т-клеток и ускользать от иммунного ответа организма-хозяина. ИКТИ блокируют это взаимодействие и обеспечивают нормальный иммунный ответ хозяина на опухоль [9]. На сегодняшний день ИТ с успехом используется в 1-й и последующих линиях лечения метастатического ПКР (мПКР),

и ее применение одобрено как мировыми (клинические рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети, Американского общества клинической онкологии, Европейского общества медицинской онкологии), так и отечественными клиническими рекомендациями (клинические рекомендации Минздрава России, Российского общества клинической онкологии).

**Цель** – оценить эффективность и безопасность применения ИКТИ у пациентов с мПКР в российской популяции пациентов.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Волкова Мария Игоревна** – д-р мед. наук, врач онкологического отделения №8 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», проф., проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО

**Лядов Константин Викторович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. спортивной медицины и медицинской реабилитации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), глав. врач ООО «Московский центр восстановительного лечения»

**Кузьмина Евгения Сергеевна** – врач-онколог, химиотерапевт, зав. отделением химиотерапии №2 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». SPIN-код: 9668-5733

**Антонова Татьяна Галютдиновна** – врач-онколог, зав. дневным стационаром №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»

**Покатаев Илья Анатольевич** – д-р мед. наук, рук. службы химиотерапевтического лечения Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». SPIN-код: 7338-9428

**Галкин Всеволод Николаевич** – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». E-mail: vsgalkin@gmail.com

**Поддубная Ирина Владимировна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО, председатель Российского общества онкогематологов, засл. деят. образования РФ

**Maria I. Volkova** – D. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department», Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-7754-6624

**Konstantin V. Lyadov** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow Center for Rehabilitation Treatment. ORCID: 0000-0001-5468-5074

**Evgeniya S. Kuzmina** – oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». ORCID: 0009-0007-2856-5176

**Tatyana G. Antonova** – oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». ORCID: 0009-0007-6646-7454

**Ilya A. Pokataev** – D. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». ORCID: 0000-0001-9864-3837

**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

**Irina V. Poddubnaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0995-1801

## Материалы и методы

В данное ретроспективное исследование включен 231 пациент (157 мужчин и 74 женщины) в возрасте от 44 до 86 лет (медиана 64,56±8,09), которые проходили обследование и лечение в Онкологическом центре №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» и ООО МЦВЛ.

Критериями включения в анализ эффективности и безопасности ИКТИ были:

- возраст старше 18 лет;
- гистологически верифицированный диагноз ПКР;
- ECOG-оценка 0–3;
- наличие целевых очагов (как минимум 1), поддающихся оценке по системе iRECIST;
- ожидаемая продолжительность жизни не менее 12 нед;
- отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эндокринной системы, легких, систем печени и почек в стадии декомпенсации;
- согласие на обработку и использование персональных данных.

До начала ИТ всем пациентам, включенным в исследование, проводилось комплексное обследование, включающее компьютерную томографию (КТ) с внутривенным контрастированием органов грудной клетки (или рентгенографию органов грудной клетки), КТ/магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости (или ультразвуковое исследование органов брюшной полости) или комбинированную позитронно-эмиссионную и рентгеновскую КТ (ПЭТ-КТ) всего тела, МРТ органов малого таза (при необходимости), МРТ головного мозга (при необходимости до начала лечения), а далее каждые 6 мес или при наличии признаков вторичного поражения головного мозга).

Перед каждым введением иммунопрепаратов врачом-онкологом проводилось определение основных показателей жизненных функций (артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхательных движений), анализировались данные общего (с подсчетом количества тромбоцитов и лейкоцитарной формулы) и биохимического (общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, амилаза, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, билирубин общий, прямой билирубин, креатинин, глюкоза, мочевины, мочевиная кислота, калий, натрий, кальций, С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа) анализов крови, общего анализа мочи. Один раз месяц анализировались результаты ЭКГ, 1 раз в 3 мес проводилась эхокардиография и определение функции щитовидной железы (свободный тироксин, свободный трийодтиронин, тиротропный гормон); табл. 1.

Стадирование и наблюдение за пациентами в процессе лечения проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями с использованием КТ и/или МРТ, а также ПЭТ-КТ. Оценка эффективности проводилась каждые 3 мес лечения или при наличии клинических признаков прогрессирования заболевания с помощью указанных инструментальных методов диагностики. ИТ проводилась до прогрессирования заболевания или до развития иммуноопосредованной токсичности 3–5-й степени.

Объективный ответ (ОО) опухоли на лечение регистрировался при наличии частичной или полной регрессии опухоли. Ответ опухоли на лечение определялся в соответствии с критериями iRECIST. Оценка иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) проводилась с использованием шкалы токсичности CTCAE v.5.0.

Ослабленное (ECOG 2–3) состояние на момент начала лечения выявлено у 24 (10,4%) больных.

У 1/2 (50,2%) пациентов на момент начала ИТ отмечено наличие двух и более зон метастазирования. Чаще всего отдаленные метастазы выявлялись в легких (60,2%), лимфатических узлах (30,7%), костях (23,4%) и печени (15,6%).

У большинства (53,2%) больных лечение проводилось в рамках 1-й линии терапии. ИТ назначалась во 2-й и последующих линиях лечения у 46,8% пациентов.

ИТ назначалась практически с одинаковой частотой как в монорежиме (n=114; 49,4%), так и в виде комбинированного лечения (n=117; 50,6%). Наиболее часто используемыми режимами являлись ниволумаб в монорежиме и его комбинация с ипилимумабом: у 104 (46,0%) и 59 (26,1%) пациентов соответственно (табл. 2).

Для статистической обработки результатов применяли программу SPSS 23. Описание данных осуществлялось с помощью стандартной дескриптивной статистики в зависимости от типа

Таблица 1. Характеристика пациентов  
Table 1. Patient characteristics

| Параметры                                      | Линии ИТ    |                     | Всего (n=231) |
|------------------------------------------------|-------------|---------------------|---------------|
|                                                | 1-я (n=123) | 2-я и более (n=108) |               |
| Средний возраст, лет                           | 66,0±9,43   | 65,0±8,9            | 65,0±9,2      |
| (мин–макс)                                     | 44–90       | 38–87               | 38–90         |
| Пол, абс. (%)                                  |             |                     |               |
| Мужчины                                        | 79 (64,2)   | 78 (72,2)           | 157 (68,0)    |
| Женщины                                        | 44 (35,8)   | 30 (27,8)           | 74 (32,0)     |
| Наличие гематогенных метастазов (≥2), абс. (%) | 66 (53,7)   | 50 (46,3)           | 116 (50,2)    |
| Статус ECOG, абс. (%)                          |             |                     |               |
| 0                                              | 11 (8,9)    | 11 (10,2)           | 22 (9,5)      |
| 1                                              | 97 (78,9)   | 88 (81,5)           | 185 (80,1)    |
| 2                                              | 14 (11,4)   | 9 (8,3)             | 23 (10,0)     |
| 3                                              | 1 (0,8)     | –                   | 1 (0,4)       |

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от применяемых схем терапии  
Table 2. Distribution of patients by the treatment regimens used

| Схема, абс. (%)           | Линия ИТ    |                     | Всего (n=231) |
|---------------------------|-------------|---------------------|---------------|
|                           | 1-я (n=123) | 2-я и более (n=108) |               |
| Ипилимуаб + ниволумаб     | 54 (43,8)   | 5 (4,6)             | 59 (23,8)     |
| Пембролизумаб + акситиниб | 50 (40,7)   | 8 (7,4)             | 58 (25,1)     |
| Ниволумаб                 | 14 (11,4)   | 95 (88,0)           | 109 (47,2)    |
| Пембролизумаб             | 5 (4,1)     | –                   | 5 (2,2)       |

Таблица 3. Эффективность ИТ, абс. (%), в зависимости от линии ИТ  
Table 3. Efficacy, n (%), of immunotherapy (IT) by the IT lineage

| Категории           | Линия ИТ    |                     |
|---------------------|-------------|---------------------|
|                     | 1-я (n=123) | 2-я и более (n=108) |
| Полная регрессия    | 4 (3,3)     | 2 (1,9)             |
| Частичная регрессия | 22 (17,9)   | 17 (15,7)           |
| Стабилизация        | 78 (63,4)   | 63 (58,3)           |
| Прогрессирование    | 19 (15,4)   | 26 (24,1)           |

данных и особенностей распределения имеющихся переменных. Анализ данных проводился с помощью методов параметрической и непараметрической статистики. Межгрупповые различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты Эффективность ИТ

Медиана наблюдения составила 16,6 мес (13,38–18,61).

Оценка эффективности терапии проводилась у всех пациентов, включенных в исследование.

ОО (полная регрессия + частичная регрессия) достигнут у 45 (19,5%) пациентов. Контроль над заболеванием (ОО + стабилизация) зарегистрирован у 186 (80,5%) пациентов (табл. 3).

Среди пациентов, которым назначен ниволумаб, ОО удалось достичь у 17,1%, а контроля над заболеванием – в 76,1% случаев; а при использовании пембролизумаба – 20,0 и 80,0% соответственно; при назначении комбинации пембролизумаб + акситиниб эти показатели равны 22,4 и 96,6%, а ипилимуаб + ниволумаб – 20,3 и 72,9% соответственно.

Из 10 (4,3%) пациентов, у которых отмечены метастазы в головном мозге (4 получали ниволумаб и 5 – комбинацию ипилимумаба с ниволумабом и 1 – пембролизумаба с акситинибом), ОО не достигнут ни в одном случае; у 9 пациентов отмечалась стабилизация состояния и у 1 – прогрессирование заболевания.

Медиана общей выживаемости (ОВ) у пациентов с мПКР составила 15,62 мес (95% доверительный интервал – ДИ 12,89–17,75), в группе 1-й линии – 13,18 мес (95% ДИ 11,21–17,75), в группе 2-й и более линий – 16,72 мес (95% ДИ 13,41–20,19); рис. 1.

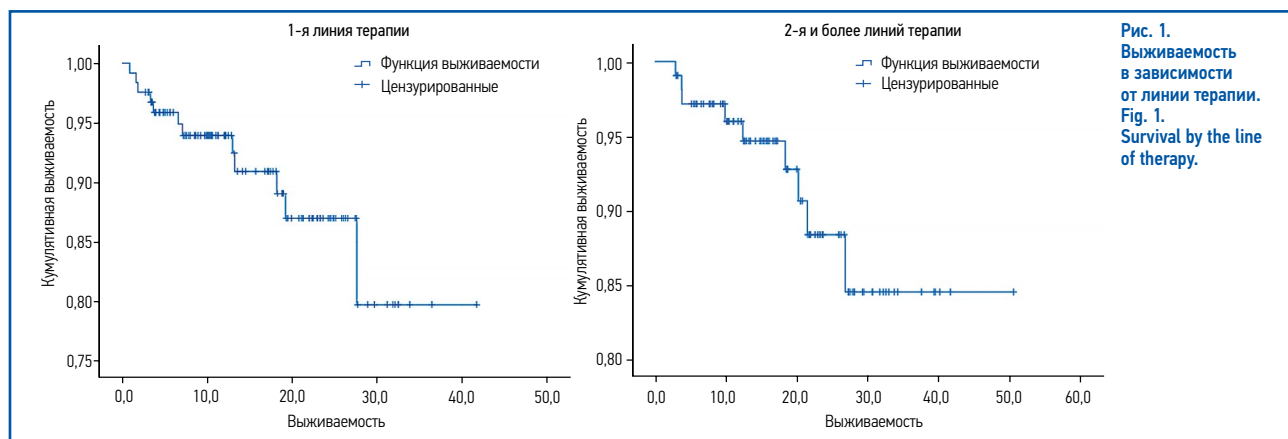


Рис. 1. Выживаемость в зависимости от линии терапии. Fig. 1. Survival by the line of therapy.

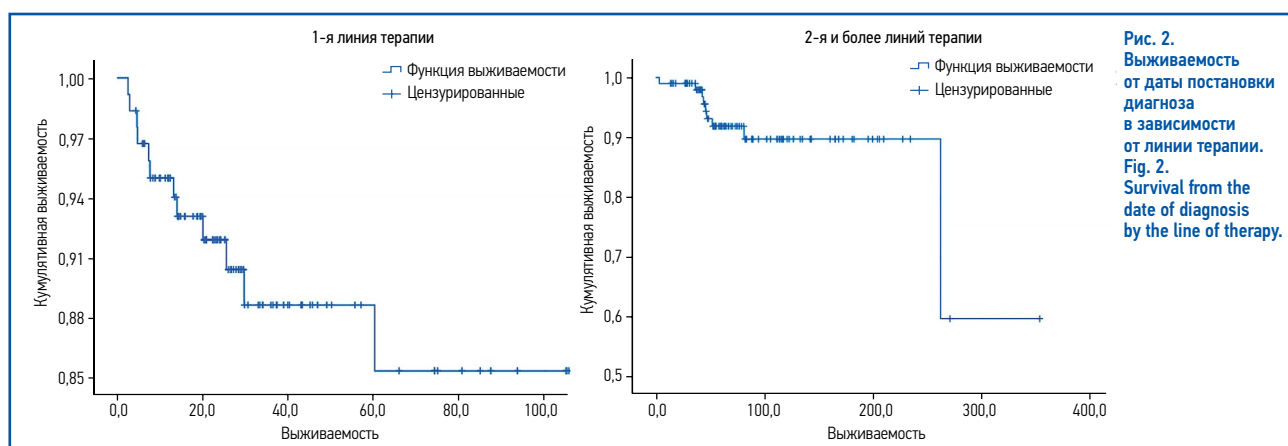


Рис. 2. Выживаемость от даты постановки диагноза в зависимости от линии терапии. Fig. 2. Survival from the date of diagnosis by the line of therapy.

Выживаемость от даты постановки диагноза у пациентов с мПКР составила 43,79 мес [95% ДИ 38,43–52,5], в группе 1-й линии – 25,48 мес [95% ДИ 22,39–29,65], в группе 2-й и более линий – 64,28 мес [95% ДИ 55,4–80,84] (рис. 2).

Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов с мПКР составила 12,77 мес [95% ДИ 11,57–14,96], в группе 1-й линии – 12,62 мес [95% ДИ 10,52–15,72], в группе 2-й и более линий – 12,89 мес [95% ДИ 11,08–15,78]. На рис. 3 представлены кривые ВБП в подгруппах больных, получающих ИТ в различных линиях терапии.

Медиана времени до наступления ответа составила 2,93 мес [95% ДИ 2,76–3,19] (для 1-й линии – 2,66 мес [95% ДИ 2,56–2,93], для 2-й и более линий – 3,42 мес [95% ДИ 3,06–4,21]), медиана длительности ответа составила 13,74 мес [95% ДИ 10,75–16,27] (для 1-й линии – 12,61 мес [95% ДИ 9,83–16,31], для 2-й и более линий – 13,91 мес [95% ДИ 11,41–17,66]).

### Анализ безопасности ИТ

Частоту развития иоНЯ удалось отследить у всех пациентов, большинство иоНЯ были 1–2-й степени, 3–4-й степени наблюдались лишь у 7 (3,03%) пациентов (табл. 4).

ИоНЯ 1–2-й степени выявлены у 81,8% ( $n=189$ ) пациентов, из которых 97 (78,9%) получали 1-ю линию ИТ и 92 (85,2%) – 2-ю и более.

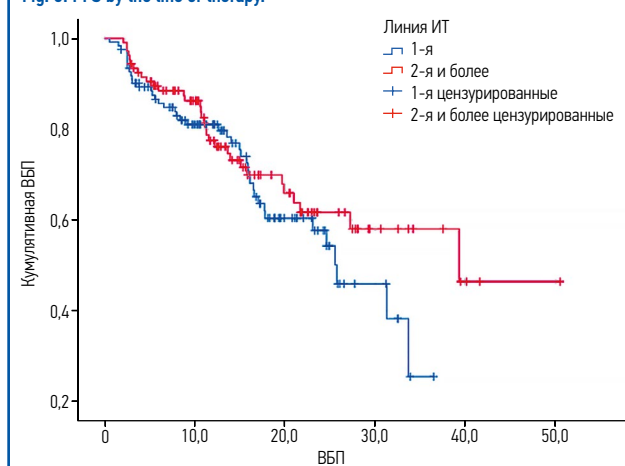
ОО удалось достичь в 19,0% случаев (15,4 и 25,0% при 1 и 2-й и более линиях ИТ) и у 19,6% (22,2 и 16,3% при 1 и 2-й и более линиях ИТ) пациентов без иоНЯ 1–2-й степени и с ними соответственно ( $p>0,05$ ), а также у 20,1% (22,2 и 17,8% при 1 и 2-й и более линиях ИТ) и 0% пациентов без иоНЯ 3–4-й степени и с ними соответственно ( $p>0,05$ ).

В связи с развитием гематологической токсичности 2–3-й степени терапия глюкокортикостероидами (в том числе в высоких дозах) назначена 10 (5,07%) пациентам.

### Обсуждение

Таким образом, в проведенном исследовании ОО удалось достичь в 19,5% случаев (21,2 и 17,6% при 1 и 2-й и более линиях ИТ соответственно), а контроля над заболеванием – в 80,5% (84,6 и 75,9% при

Рис. 3. ВБП в зависимости от линии терапии. Fig. 3. PFS by the line of therapy.



1 и 2-й и более линиях ИТ соответственно). Частота ОО в данном исследовании ниже, чем в других крупных исследованиях. Почти 1/2 пациентов в исследуемой нами выборке назначен ниволумаб, который представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к PD-1. Первыми данными об использовании ниволумаба для лечения ПКР стали результаты исследования CA209-003 фазы I, в котором ниволумаб применялся у пациентов, ранее проходивших лечение. Частота ОО (ЧОО) составила 24%; после медианного периода наблюдения 63,9 мес ЧОО – 29%, медиана продолжительности ответа составила 12,9 мес, а медиана ОВ – 22,4 мес [10].

В исследовании фазы II ниволумаб в рамках 2-й и более линий ИТ снова исследовали при ПКР у ранее леченных пациентов. Пациенты получали ниволумаб в дозе 3, 2 или 10 мг/кг. В этих подгруппах не выявлено различий в показателях ВБП. Через 3 года ЧОО составила 21%, а ОВ – 41% [11]. В 2015 г. в исследование CheckMate 025



Таблица 4. Частота развития иоНЯ при ИТ мПКР  
Table 4. Incidence of immune-mediated adverse events in IT of metastatic RCC

| Вид токсичности               | Линии ИТ              |                               | Всего (n=231), абс. (%) |
|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-------------------------|
|                               | 1-я (n=123), абс. (%) | 2-я и более (n=108), абс. (%) |                         |
| Астения                       | 34 (27,6)             | 32 (29,6)                     | 66 (28,6)               |
| Поражение ЖКТ                 | 15 (12,2)             | 11 (10,2)                     | 26 (11,3)               |
| Поражение кожи                | 11 (8,9)              | 10 (9,3)                      | 21 (9,1)                |
| Эндокринологические нарушения | 11 (8,9)              | 18 (16,7)                     | 29 (12,6)               |
| Пулмонит                      | 9 (7,3)               | 9 (8,3)                       | 18 (7,8)                |
| Неврологические нарушения     | 11 (8,9)              | 9 (8,3)                       | 20 (8,7)                |
| Гепатиты 1–2-й степени        | 7 (5,7)               | 10 (9,3)                      | 17 (7,4)                |
| Гепатиты 3–4-й степени        | 4 (3,3)               | 1 (0,9)                       | 5 (2,2)                 |
| Поражение почек 1–2-й степени | 24 (19,5)             | 29 (26,9)                     | 53 (22,9)               |
| Поражение почек 3–4-й степени | 2 (1,6)               | –                             | 2 (0,9)                 |
| Суставной синдром             | 24 (19,5)             | 31 (28,7)                     | 55 (23,8)               |
| Нарушение показателей крови   | 37 (30,1)             | 35 (32,4)                     | 72 (31,2)               |
| Кардиотоксичность             | 1 (0,8)               | –                             | 1 (0,4)                 |
| Другие                        | 18 (14,6)             | 13 (12,0)                     | 31 (13,4)               |

включен 821 пациент для сравнения эффективности ниволумаба и эверолимуса у пациентов с ПКР, не отвечающих на стандартную терапию [12]. Медиана ОВ (25,0 мес против 19,6 мес; относительный риск – ОР 0,73; 95% ДИ 0,57–0,93) и ЧОО (25% против 5%) оказались лучше при лечении ниволумабом по сравнению с эверолимусом. Число пациентов с полным ответом также оказалось выше в группе ниволумаба (4 пациента; 1%), чем в группе эверолимуса (2 пациента; <1%).

Наконец, нежелательные явления (иоНЯ) 3 и 4-й степени наблюдались чаще при лечении эверолимусом – 36,8% против 21,4%. Результаты исследования CheckMate 025 показали, что ниволумаб является эффективным и хорошо переносимым вариантом лечения ПКР [12]. С тех пор проведено множество исследований для оценки эффективности ряда ИКТИ при ПКР.

В исследовании III фазы CheckMate 214 сравнивались комбинация ниволумаб-ипилиумаб и сунитиниб у пациентов, ранее не получавших лечения. В исследовании приняли участие 1096 пациентов, которые рандомизированы в соотношении 1:1. У пациентов промежуточного и неблагоприятного прогноза в группе ниволумаба/ипилиумаба ВВП оказалась значительно выше, чем у пациентов в группе сунитиниба (11,6 и 8,4 мес соответственно). Группа с благоприятным прогнозом имела более длительную ВВП при лечении сунитинибом (28,9 мес в группе сунитиниба и 12,4 – в группе ниволумаб/ипилиумаб) [13].

В группе ниволумаба/ипилиумаба иоНЯ 3–4-й степени наблюдались в 46% случаев по сравнению с 63% в группе сунитиниба [14]. Через 48 мес наблюдения пациенты из групп промежуточного и неблагоприятного прогноза, получавшие ниволумаб/ипилиумаб, имели значительно большую ОВ по сравнению с группой сунитиниба (48,1 и 26,6 мес соответственно) [15]. Ниволумаб также оказался эффективным

у пациентов с метастазами ПКР в головной мозг: ЧОО составила 12%, а медиана ВВП – 2,7 мес [16]. Однако в нашем исследовании ОО не достигнут ни у одного из пациентов с метастазами в головном мозге. При комбинации ниволумаба с ипилимумабом ЧОО и медиана ВВП составляли 32% и 9 мес соответственно [17].

Реже всего в нашем исследовании назначался пембролизумаб – 5 (2,2%), а в комбинации с акситинибом – в 58 (25,1%) случаев. Интересно отметить, что комбинация пембролизумаба с акситинибом в нашем исследовании продемонстрировала наилучшие показатели ОО и контроля над заболеванием: 22,4 и 96,6% соответственно. Однако данные показатели также оказались несколько ниже, чем в других исследованиях, что может быть связано с менее жесткими критериями отбора пациентов в исследование. Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело PD-L1, он изучался в комбинации с акситинибом в исследовании фазы Ib, и ЧОО составила 73% [18]. В рандомизированном клиническом исследовании фазы III (Keynote-426) комбинацию пембролизумаб/акситиниб сравнивали с сунитинибом. Через 12,8 мес наблюдения годовая ОВ составила 89,9% (пембролизумаб/акситиниб) против 78,3% (сунитиниб); ОР 0,53;  $p < 0,0001$ . Медиана ВВП составила 15,1 мес (пембролизумаб/акситиниб) против 11,1 мес (сунитиниб); ОР 0,69;  $p < 0,0001$ . ЧОО составила 59,3 и 37,5% в группах пембролизумаба/акситиниба и сунитиниба соответственно. ИоНЯ 3-й степени наблюдались у 75,85% пациентов в когорте комбинированной терапии [19]. Через 27 мес ВВП и ОВ значительно увеличились в обеих подгруппах пациентов [20]. Пембролизумаб исследовался в комбинации с леватинибом в исследовании фазы II (Keynote-146) у пациентов, ранее получавших ИТ. В соответствии с первичными конечными точками исследования ЧОО оказалась равной 51%, медиана ВВП – 11,7 мес и медиана продолжительности ответа – 9,9 мес [21].

ИоНЯ представляют собой класс специфичных для ИКТИ побочных эффектов, вызванных стимуляцией Т-клеток [22]. В нашем исследовании иоНЯ 1–2-й степени выявлены у 81,8%, 3–4-й степени – у 3,03% и 5-й степени – у 0% пациентов.

Частота развития иоНЯ у пациентов с ПКР четко не определена. В одном исследовании сообщалось, что частота возникновения иоНЯ, связанных с монотерапией ИКТИ, у пациентов с ПКР может варьировать в пределах 15–90% (табл. 5) [23].

Однако большинство этих иоНЯ не являются серьезными, и прекращение лечения происходит редко – только в 0,5–13% случаев [23]. Систематический обзор М. Ornstein и соавт. (2017 г.) показал, что частота иоНЯ у пациентов с ПКР составляет 79,9% для любой степени тяжести и 20,9% для иоНЯ 3 или 4-й степени [24]. Обнаружено, что комбинированная терапия ипилимумабом и ниволумабом приводит к самому высокому риску развития иоНЯ любой степени (93,6%) и 3–4-й степени (50%). Авторы выявили, что для всех ИКТИ наиболее распространенными иоНЯ любой степени тяжести являются дерматологические проявления (30,89%), а среди иоНЯ тяжелой степени (3–4-й) чаще всего встречается печеночная токсичность (8,23%) [24]. Другой систематический обзор показал, что наиболее распространенными иоНЯ, с которыми сталкиваются пациенты с ПКР, являются дерматологические (15,6%), желудочно-кишечные (14%) и эндокринные (11%) проявления [25]. В нашем случае самыми

Таблица 5. Сравнительные данные по эффективности ИТ в клинических исследованиях  
Table 5. Comparative data on IT effectiveness in clinical trials

| Название исследования | Год  | Фаза исследования | Исследуемый препарат (ИП) | Препарат контроля (К) | Число пациентов (n) |     | ЧОО, % | ОВ, мес | ВВП, мес | НЯ 3–4-й степени, % |
|-----------------------|------|-------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------|-----|--------|---------|----------|---------------------|
|                       |      |                   |                           |                       | ИП                  | К   |        |         |          |                     |
| Keynote-426           | 2020 | III               | Пембролизумаб + акситиниб | Сунитиниб             | 432                 | 429 | 60,6   | 47,2    | 15,7     | 75,8                |
| CheckMate 214         | 2018 | III               | Ниволумаб + ипилимумаб    | Сунитиниб             | 550                 | 546 | 39,3   | 55,7    | 12,3     | 46                  |
| CheckMate 920         | 2017 | III               | Ниволумаб + ипилимумаб    | –                     | 28                  | –   | 29     | –       | 9        | 50                  |
| Checkmate 033         | 2008 | I                 | Ниволумаб                 | –                     | 34                  | –   | 29     | 22,4    | –        | 19,6                |
| MDX-1106              | 2011 | II                | Ниволумаб                 | –                     | 168                 | –   | 21     | 24,7    | 4,2      | 11                  |
| Checkmate 025         | 2015 | III               | Ниволумаб                 | Эверолимус            | 406                 | 397 | 25     | 25,0    | 4,6      | 19                  |

частыми иоНЯ стали нарушение показателей крови, суставной синдром и астения, при этом, несмотря на то что ни один пациент с иоНЯ 3–4-й степени не достиг ОО, значимой зависимости между появлением иоНЯ 3–4-й степени и эффективностью не выявлено, что может быть связано с небольшим числом пациентов с тяжелыми иоНЯ.

Эффективность применения иммуноонкологических препаратов в 1-й и последующих линиях у пациентов с мПКР доказана в нескольких рандомизированных клинических исследованиях. ЧОО в нашем исследовании составила 21,2 и 17,6% при 1 и 2-й и более линиях ИТ соответственно, что оказалось ниже, чем в других крупных исследованиях. Данный факт объясняется гетерогенной группой исследованных пациентов, ретроспективным характером исследования, а также изначально ослабленным (ECOG 2–3) состоянием пациентов. Несмотря на это, иоНЯ 3–4-й степени наблюдались лишь у 3,03% пациентов, случаев развития иоНЯ 5-й степени не зарегистрировано, иоНЯ 1–2-й степени выявлены у 81,8% пациентов.

## Заключение

ИТ ПКР в российской популяции пациентов позволяет достичь высоких показателей ОО и контроля над заболеванием в 1-й линии лечения (19,5 и 80,5% соответственно).

Для данного метода лечения характерно развитие незначительного количества иоНЯ 3–4-й степени (3,03% по нашим данным), что свидетельствует о приемлемом профиле безопасности и сопоставимо с данными зарубежных исследований.

**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

- Cancer Genome Atlas Research Network; Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. *New Engl J Med*. 2016;374(2):135–45. DOI:10.1056/NEJMoa1505917
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7–33. DOI:10.3322/caac.21708
- Fay AP, McKay RR, Lin X, et al. Impact of Geographic Regions on Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results From an International Clinical Trials Database. *J Glob Oncol*. 2018;4:1–14. DOI:10.1200/JGO.17.00119z
- Zhuang TZ, Case K, Olsen TA, et al. Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma in the Era of Immune Checkpoint Inhibitors: Therapies and Ongoing Trials. *Cancers (Basel)*. 2022;14(12):2867. DOI:10.3390/cancers14122867
- Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol*. 2020;11(3):79–87. DOI:10.14740/wjon1279
- Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023 [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2022 godu (zabolevaiemost i smertnost). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNI OI im. PA. Gertsena – filial FGBU «NMTS radiologii» Minzdrava Rossii, 2023 (in Russian)].
- Nakano O, Sato M, Naito Y, et al. Proliferative activity of intratumoral CD8(+) T-lymphocytes as a prognostic factor in human renal cell carcinoma: clinicopathologic demonstration of antitumor immunity. *Cancer Res*. 2001;61(13):5132–6.
- Sharpe AH, Pauken KE. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. *Nature reviews. Immunology*. 2018;18(3):153–67. DOI:10.1038/nri.2017.108
- Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1974–82. DOI:10.1200/JCO.2014.59.4358
- Topalian S, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Five-Year Survival and Correlates Among Patients With Advanced Melanoma, Renal Cell Carcinoma, or Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Nivolumab. *AMA Oncol*. 2019;5(10):1411–20. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.2187
- McDermott DF, Motzer RJ, Atkins MB, et al. Long-term overall survival with nivolumab in previously treated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) from phase I and II studies. Abstract (4507) presented at the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 3–7, 2016; Chicago, IL.
- Motzer RJ, Escudier B, George S, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer*. 2020;126(18):4156–67. DOI:10.1002/cncr.33033
- Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*. 2022;128(11):2085–97. DOI:10.1002/cncr.34180
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277–90. DOI:10.1056/NEJMoa1712126
- Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. 2020;5(6):e001079. DOI:10.1136/esmoopen-2020-001079
- Flippot R, Dalban C, Laguerre B, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Brain Metastases From Renal Cell Carcinoma: Results of the GETUG-AFU 26 NIVOREN Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(23):2008–16. DOI:10.1200/JCO.18.02218
- Emamekhoo H, Olsen MR, Carthon BC, et al. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced renal cell carcinoma with brain metastases: CheckMate 920. *Cancer*. 2022;128(5):966–74. DOI:10.1002/cncr.34016
- Atkins MB, Plimack ER, Puzanov I, et al. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):405–15. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30081-0
- Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1116–27. DOI:10.1056/NEJMoa1816714
- Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(12):1563–73. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30436-8
- 710P Phase II trial of lenvatinib (LEN) + pembrolizumab (PEMBRO) for progressive disease after PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitor (ICI) in metastatic clear cell (mcc) renal cell carcinoma (RCC): Results by independent imaging review and subgroup analyses. *Ann Oncol*. 2020;31(4):S558–9. DOI:10.1016/j.annonc.2020.08.782
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158–68. DOI:10.1056/NEJMra1703481
- Abou Alaiwi S, Xie W, Nassar AH, et al. Safety and efficacy of restarting immune checkpoint inhibitors after clinically significant immune-related adverse events in metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000144. DOI:10.1136/jitc-2019-000144
- Ornstein MC, Garcia JA. Toxicity of Checkpoint Inhibition in Advanced RCC: A Systematic Review. *Kidney Cancer*. 2017;1(2):133–41. DOI:10.3233/KCA-170017
- Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):306. DOI:10.1186/s40425-019-0805-8

Статья поступила в редакцию /

The article received: 03.09.2024

Статья принята к печати /

The article accepted for publication: 04.04.2025



OMNIDOCTOR.RU