

Комбинация леватиниба и пембролизумаба при лечении пациентов с метастатическим раком почки и факторами неблагоприятного прогноза: опыт клиник города Москвы

И.А. Покатаев^{✉1}, Д.Л. Строяковский², М.Ю. Федянин³⁻⁵, Л.Г. Жукова⁶, О.А. Стативко¹, И.И. Андреяшкина⁶, М.И. Волкова^{1,7}, М.В. Волконский², Н.И. Польшина⁶, Е.В. Котова⁵, Д.А. Кравчук⁴, А.А. Быстров², Т.Г. Антонова¹, М.А. Лядова^{1,8}, Е.С. Кузьмина¹, С.А. Партс¹, М.Х. Салпагаров⁶, В.Н. Галкин¹, А.В. Климов³

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

²ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия;

⁶ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁷ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁸Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия

Аннотация

Обоснование. Комбинированное лекарственное лечение является стандартом при метастатическом раке почки при промежуточном и неблагоприятном прогнозах. В прогностической классификации IMDC степень распространенности опухолевого процесса и гистологический вариант не учитываются ввиду отсутствия независимого влияния на общую выживаемость. Проведенное исследование CLEAR продемонстрировало преимущество комбинации леватиниба и пембролизумаба в отношении отдаленных результатов лечения, в том числе общей выживаемости, при неблагоприятном прогнозе по сравнению с сунитинибом. Исследование KEYNOTE-B61 продемонстрировало высокую эффективность данной комбинации у пациентов с несветлоклеточным раком почки.

Цель. Оценить эффективность комбинации леватиниба и пембролизумаба при большой опухолевой нагрузке и несветлоклеточных гистотипах.

Материалы и методы. В данное проспективное наблюдательное исследование включены 54 пациента с метастатическим почечно-клеточным раком, которые получали комбинацию леватиниба и пембролизумаба в 1-й линии в период с 2022 по май 2024 г. в онкологических клиниках, подведомственных Департаменту здравоохранения г. Москвы. Светлоклеточный гистотип представлен в 79,6% случаев, у 14,8% – папиллярный рак и у 5,6% пациентов – хромофобный рак. Первичной конечной точкой выбрана частота объективных ответов.

Результаты. Объективный эффект оценен у 50 пациентов. Частота объективных ответов составила 38%, в том числе у 2% получен полный эффект по критериям RECIST 1.1, прогрессирование зафиксировано у 8% пациентов. Медиана глубины эффекта составила -25% (от -100% до +28%). Медиана времени до развития эффекта составила 12,4 нед (1,1–38,3).

Заключение. Непосредственная эффективность комбинации леватиниба и пембролизумаба в реальной клинической практике за пределами критериев включения в исследование CLEAR является клинически значимой и позволяет рассчитывать на улучшение даже у пациентов с большим объемом метастатического процесса и несветлоклеточным гистотипом, однако ожидаемая польза у пациентов в неудовлетворительном соматическом статусе остается дискутабельной.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, метастатический рак почки, светлоклеточный, несветлоклеточный, леватиниб, пембролизумаб

Для цитирования: Покатаев И.А., Строяковский Д.Л., Федянин М.Ю., Жукова Л.Г., Стативко О.А., Андреяшкина И.И., Волкова М.И., Волконский М.В., Польшина Н.И., Котова Е.В., Кравчук Д.А., Быстров А.А., Антонова Т.Г., Лядова М.А., Кузьмина Е.С., Партс С.А., Салпагаров М.Х., Галкин В.Н., Климов А.В. Комбинация леватиниба и пембролизумаба при лечении пациентов с метастатическим раком почки и факторами неблагоприятного прогноза: опыт клиник города Москвы. Современная Онкология. 2024;26(3):367–373. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202977

© 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: ipokataev@gmail.com

Строяковский Даниил Львович – канд. мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии ГБУЗ МГОб №62

Федянин Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, рук. службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка», ст. науч. сотр. онкологического отд.-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», зав. каф. онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». SPIN-код: 4381-5628

Жукова Людмила Григорьевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логина»

✉ **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: ipokataev@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9864-3837

Daniil L. Stroyakovskiy – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncology Hospital №62. ORCID: 0000-0003-1973-1092

Mikhail Fedyanin – D. Sci. (Med.), Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov National Medical and Surgical Center. ORCID: 0000-0001-5615-7806

Liudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-4848-6938

The combination of lenvatinib and pembrolizumab in the treatment of patients with metastatic kidney cancer and factors of poor prognosis: experience of clinics in Moscow: A prospective observational study

Ilya A. Pokataev^{✉1}, Daniil L. Stroyakovskiy², Mikhail Fedyanin³⁻⁵, Liudmila G. Zhukova⁶, Olesia A. Stativko¹, Irina I. Andreyashkina⁶, Maria I. Volkova^{1,7}, Mikhail V. Volkonskiy², Natalya I. Polshina⁶, Ekaterina V. Kotova⁵, Darya A. Kravchuk⁴, Alexandr A. Bystrov², Tatiana G. Antonova¹, Marina A. Lyadova^{1,8}, Evgeniya S. Kuzmina¹, Sergey A. Parts¹, Magomet Kh. Salpagarov⁶, Vsevolod N. Galkin¹, Alexey V. Klimov³

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

²Moscow City Oncology Hospital №62, Moscow, Russia;

³Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

⁴Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia;

⁵Pirogov National Medical and Surgical Center;

⁶Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

⁷Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁸Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novokuznetsk, Russia

Abstract

Background. Combination therapy is the standard of care for intermediate and poor prognosis metastatic renal cell carcinoma. In the IMDC prognostic classification, tumor stage and histological type are not considered due to the lack of independent impact on overall survival. The CLEAR study demonstrated the efficacy of lenvatinib and pembrolizumab combination in long-term treatment outcomes, including overall survival in poor prognosis compared to sunitinib. The KEYNOTE-B61 study demonstrated high efficacy of this combination in patients with non-clear cell renal cell carcinoma.

Aim. To evaluate the efficacy of the combination of lenvatinib and pembrolizumab in patients with high tumor burden and non-clear cell histotypes.

Materials and methods. This prospective observational study included 54 patients with metastatic renal cell carcinoma who received a combination of lenvatinib and pembrolizumab in the first line between 2022 and May 2024 in oncology clinics of the Moscow Department of Health. Clear cell histotype was represented in 79.6% of cases, 14.8% had papillary cancer, and 5.6% of patients had chromophobe cancer. The primary endpoint was the objective response rate.

Results. The objective response was assessed in 50 patients. The objective response rate was 38%, including 2% complete response according to RECIST 1.1, disease progression was in 8% of patients. The median depth of response was -25% (from -100% to +28). The median time to response was 12.4 weeks (1.1–38.3).

Conclusion. The efficacy of the combination of lenvatinib and pembrolizumab in real-life clinical practice outside the inclusion criteria of the CLEAR study is clinically significant and allows us to expect improvement even in patients with a large volume of metastatic process and non-clear cell histotype, but the expected benefit in patients with unsatisfactory somatic status remains disputed.

Keywords: renal cell carcinoma, metastatic kidney cancer, clear cell, non-clear cell, lenvatinib, pembrolizumab

For citation: Pokataev IA, Stroyakovskiy DL, Fedyanin M, Zhukova LG, Stativko OA, Andreyashkina II, Volkova MI, Volkonskiy MV, Polshina NI, Kotova EV, Kravchuk DA, Bystrov AA, Antonova TG, Lyadova MA, Kuzmina ES, Parts SA, Salpagarov MKh, Galkin VN, Klimov AV. The combination of lenvatinib and pembrolizumab in the treatment of patients with metastatic kidney cancer and factors of poor prognosis: experience of clinics in Moscow: A prospective observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):367–373. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202977

Информация об авторах / Information about the authors

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

Андрейашкина Ирина Ивановна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научного отд. общей онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», зам. гл. внештатного специалиста-онколога Департамента здравоохранения г. Москвы

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

Волконский Михаил Викторович – канд. биол. наук, зав. дневным стационаром №1 (химиотерапевтическим) ГБУЗ «МГОб №62»

Польшина Наталья Ивановна – врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Котова Екатерина Владимировна – врач-ординатор ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»

Olesia A. Stativko – Head of the Chemotherapy Department, 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

Irina I. Andreyashkina – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-2646-499X

Maria I. Volkova – D. Sci. (Med.), Prof., 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

Mikhail V. Volkonskiy – Cand. Sci. (Biol.), Moscow City Oncology Hospital №62. ORCID: 0000-0003-4060-5015

Natalya I. Polshina – oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0001-5417-0425

Ekaterina V. Kotova – Resident, Pirogov National Medical and Surgical Center. ORCID: 0009-0003-2140-352X

Введение

В настоящее время комбинированное лекарственное лечение, включающее иммунотаргетные комбинации и комбинацию двух иммунотерапевтических препаратов, является стандартом при метастатическом раке почки при промежуточном и неблагоприятном прогнозах [1]. Проведенное исследование CLEAR продемонстрировало преимущество комбинации левватиниба и пембролизумаба в отношении отдаленных результатов лечения, в том числе общей выживаемости (ОВ), при неблагоприятном прогнозе по сравнению с сунитинибом [2]. При этом метаанализ T. Yanagisawa и соавт. 2024 г. продемонстрировал, что данная комбинация является лидером среди всех возможных опций терапии 1-й линии рака почки по частоте объективных эффектов [3]. Кроме того, опубликованное исследование KEYNOTE-V61 II фазы продемонстрировало высокую эффективность данной комбинации у пациентов с несветлоклеточным раком почки [4].

Степень распространения опухолевого процесса и гистологический вариант не нашли отражения в прогностической классификации International mRCC Database Consortium (IMDC) ввиду отсутствия независимого влияния на ОВ [5]. Поэтому мы решили в рамках проспективного наблюдательного исследования оценить эффективность данной комбинации при большой опухолевой нагрузке и несветлоклеточных гистотипах.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов проспективного наблюдательного исследования, в котором пациенты с метастатическим почечно-клеточным раком получали комбинацию левватиниба и пембролизумаба в период с 2022 по май 2024 г. в онкологических клиниках, подведомственных Департаменту здравоохранения г. Москвы: ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка», ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» и ГБУЗ «МГОБ №62». Все пациенты на момент начала лечения обсуждались на общегородском онкологическом консилиуме, и критериями для назначения терапии левватинибом и пембролизумабом стали следующие:

- несветлоклеточный гистологический вариант любой группы прогноза по IMDC;
- промежуточный или неблагоприятный прогноз согласно критериям IMDC в случае светлоклеточного гистотипа;
- значительная опухолевая нагрузка или выраженные клинические симптомы, требующие быстрого достижения объективного эффекта.

Первичной конечной точкой выбрана частота объективных эффектов. Объективный эффект оценивался по критериям RECIST 1.1. Статистическая гипотеза рассчитана исходя из того, что частота объективных эффектов при несветлоклеточных карциномах составляет 50%, в когорте светлоклеточного рака с размерами образований >6–10 см – 71%. При ожидаемой частоте эффектов в нашем исследовании 55%, ошибке первого рода α 0,05, мощности исследования 80% и потере данных у 10% больных необходимо включить 51 пациента.

В качестве ключевых вторичных конечных точек оценивались глубина эффектов, выживаемость без прогрессирования (ВБП), ОВ, а также нежелательные явления (НЯ) и редукции доз/отмены препаратов. ВБП рассчитывалась от даты начала лечения до прогрессирования заболевания по данным инструментальных методов обследования или смерти по любой причине. Продолжительность жизни рассчитывалась от даты начала лечения до даты смерти или последнего контакта с пациентом для цензурируемых наблюдений. Токсичность лечения оценивалась по критериям токсичности Национального института рака СТС AE v 5.0.

Описательная статистика номинальных и порядковых переменных предусматривала расчет доли и представлена в виде n (%). Описательная статистика количественных переменных включала расчет медианы, а также минимального и максимального значений переменной. Использование такого способа представления результатов продиктовано ненормальным характером распределения при анализе количественных переменных.

Сравнительный анализ номинальных и порядковых переменных проводился критерием χ^2 , а также точным критерием Фишера. При применении критерия χ^2 в таблицах сопряжения

Информация об авторах / Information about the authors

Кравчук Дарья Александровна – врач-онколог онкологического отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка»

Быстров Александр Анатольевич – канд. мед. наук, зав. онкоурологическим отд-нием ГБУЗ «МГОБ №62»

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

Лядова Марина Александровна – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», ассистент каф. онкологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО

Кузьмина Евгения Сергеевна – врач-онколог, химиотерапевт, зав. отд-нием химиотерапии №2 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». E-mail: kuz011@mail.ru; SPIN-код: 9668-5733

Партс Сергей Адольфович – канд. мед. наук, зам. глав. врача по онкологии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». SPIN-код: 1350-6713

Салпагаров Магомед Хасанович – зав. отд-нием онкоурологии, онколог Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

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

Климов Алексей Вячеславович – ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Darya A. Kravchuk – oncologist, Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka». ORCID: 0000-0002-8780-6159

Alexandr A. Bystrov – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncology Hospital №62

Tatiana G. Antonova – Head of the Day Hospital for Antitumor and Drug Therapy Department, 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

Marina A. Lyadova – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education". ORCID: 0000-0002-9558-5579

Evgeniya S. Kuzmina – oncologist, Department Head, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". E-mail: kuz011@mail.ru; ORCID: 0009-0007-2856-5176

Sergey A. Parts – 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: 0009-0003-9954-4584

Magomet Kh. Salpagarov – Head of the Oncology Department, Logvinov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0009-0002-1562-8944

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

Alexey V. Klimov – Senior Res. Officer, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-0727-2976

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование Table 1. Characteristics of the study patients	
Параметр	Число пациентов, абс. (%)
Учреждение ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка»» ГБУЗ «МГОб №62» ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»	3 (5,6) 9 (16,7) 14 (25,9) 16 (29,6) 12 (22,2)
Мужской пол Женский пол	40 (74,1) 14 (25,9)
Возраст, лет Медиана (мин–макс)	61 (35–76)
Гистологический тип Светлоклеточный Папиллярный Хромобобный	43 (79,6) 8 (14,8) 3 (5,6)
Саркоматоидная дифференцировка	4 (7,4)
Статус Карновского 80–100% 70% 60% или менее	29 (53,7) 18 (33,3) 7 (13,0)
Группа прогноза IMDC Благоприятный Промежуточный Неблагоприятный	1 (1,9) 32 (59,3) 21 (38,9)
Нефрэктомия в анамнезе	25 (46,3)
Количество анатомических областей с метастазами 1 2 3 или более	13 (24,1) 14 (25,9) 27 (50,0)
Метастазы в костях	26 (48,1)
Метастазы в печени	20 (37,0)
Метастазы по брюшине	5 (9,3)
Метастазы в головном мозге	4 (7,4)
Сумма размеров целевых очагов До 6 см 6–11 см >11 см Только неизмеряемые очаги	10 (18,5) 14 (25,9) 29 (53,7) 1 (1,9)

Таблица 2. Непосредственные результаты лечения Table 2. Immediate treatment outcomes	
Параметр	Значение
Время на лечение, нед Медиана (мин–макс)	31,4 (4–103,7)
Завершили лечение, абс. (%) • по причине НЯ • по причине прогрессирования	20 (37,0) 6 (11,1) 14 (25,9)
Максимальный ответ на лечение по RECIST 1.1, абс. (%) Полный Частичный Стабилизация Прогрессирование	1 (2) 18 (36) 27 (54) 4 (8)
Время до развития эффекта, нед Медиана (мин–макс)	12,4 (1,1–38,3)
Доля уменьшения суммы диаметров целевых очагов, Медиана (мин–макс)	-25% (от -100 до 28%)

2×2 использована поправка Йейтса. Сравнительный анализ выживаемости проведен с помощью логрангового теста. Расчет выживаемости проведен методом Каплана–Мейера. Влияние основных клинических факторов на ВВП проанализировано методом регрессионного анализа Кокса.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием программ Microsoft Excel 2019 и IBM SPSS Statistics v. 20.0. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов

В период с мая 2022 по май 2024 г. в исследование включены 54 пациента. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Преобладали пациенты мужского пола (40; 74,1%), медиана возраста составила 61 год (от 35 до 76 лет). Светлоклеточный гистотип представлен в 43 (79,6%) случаях, у 8 (14,8%) пациентов – папиллярный рак и у 3 (5,6%) пациентов – хромобобный рак. Саркоматоидный компонент выявлен в 4 (7,4%) случаях светлоклеточного рака.

У 7 (13,0%) пациентов статус Карновского составил 60% или ниже, у 18 (33,3%) пациентов – 70%, остальные 53,7% пациентов имели удовлетворительное общее состояние (статус Карновского 80–100%) на момент старта лечения.

Только 1 пациент имел благоприятный прогноз по шкале IMDC, он включен в исследование, поскольку имел хромобобный гистологический тип карциномы; 32 (59,3%) пациента имели промежуточный прогноз и 21 (38,9%) – неблагоприятный прогноз по IMDC.

У 13 (24,1%) пациентов имелась только одна зона метастатического поражения, в 1/2 случаев наблюдалось 3 или более органа, пораженных метастазами. Метастазы в костях выявлены в 48,1% случаев, метастазы в печени – в 37% случаев, по брюшине – 9,3%, в головном мозге – 7,4% случаев.

Медиана суммы диаметров измеряемых очагов составила 149 мм (от 12 до 848 мм). Более 1/2 (54%) пациентов имели сумму диаметров очагов >110 мм (см. табл. 1).

Эффективность лечения

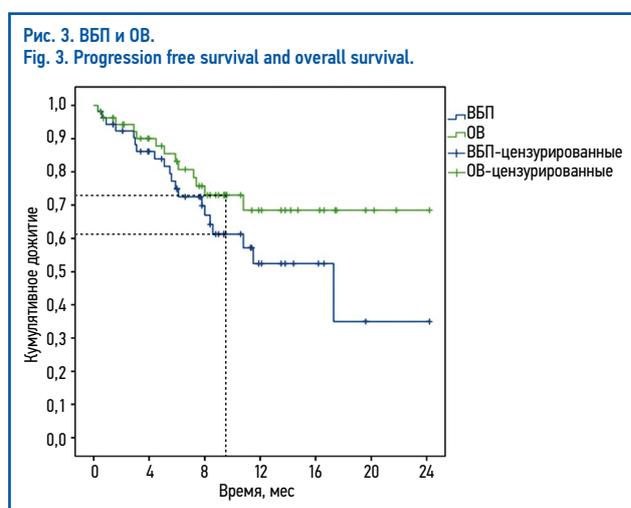
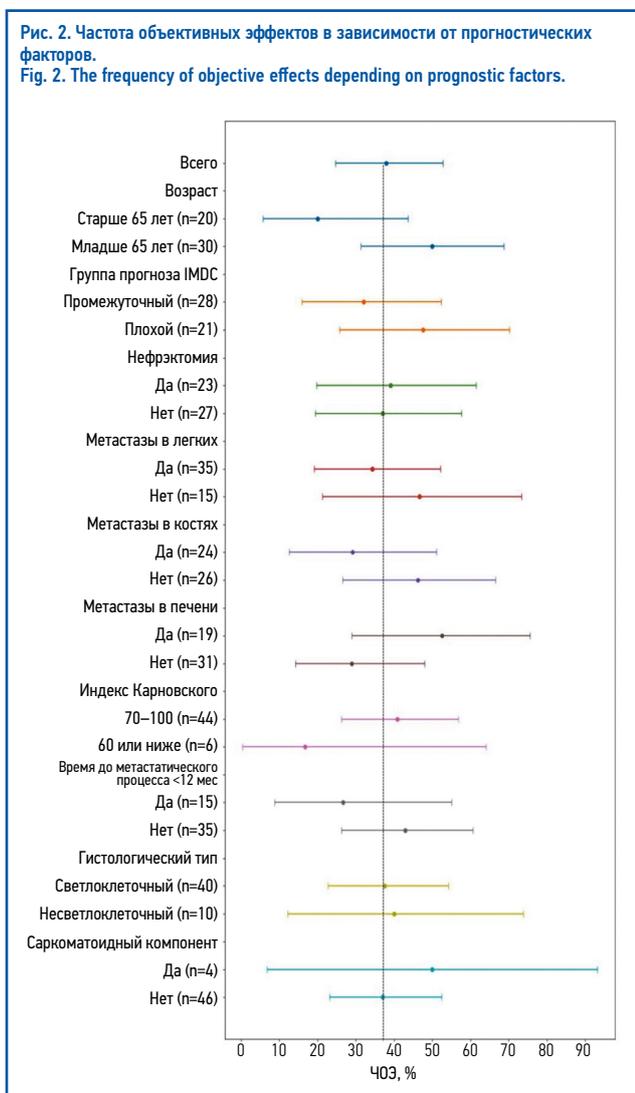
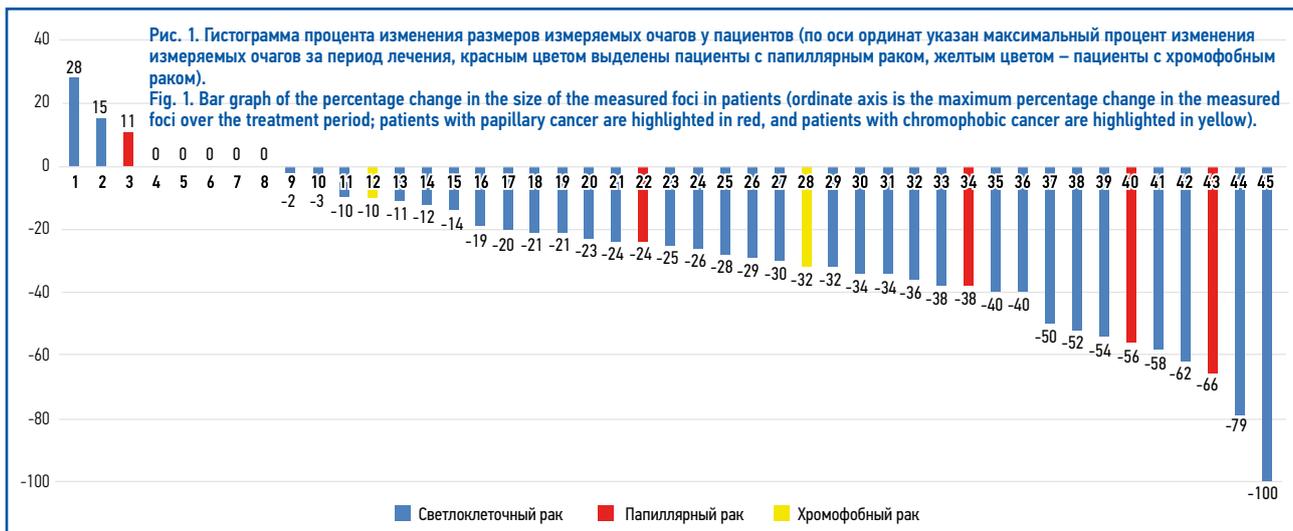
Медиана продолжительности терапии составила 31,4 нед. К моменту анализа данных 20 (37%) пациентов завершили лечение, из них 6 (11,1%) – по причине НЯ и 14 (25,9%) пациентов – по причине прогрессирования опухолевого процесса.

Объективный эффект оценен у 50 пациентов. Получен 1 полный эффект и 18 частичных эффектов по критериям RECIST 1.1, что составило частоту объективных эффектов 38%. Четыре (8%) пациента имели прогрессирование на фоне лечения (табл. 2). Медиана глубины эффекта составила -25% (от -100% до +28%; рис. 1). Медиана времени до развития эффекта составила 12,4 нед (1,1–38,3).

Частота объективных эффектов варьировала в зависимости от наличия у пациентов прогностических факторов (рис. 2). У пациентов до 65 лет частота эффектов составила 50%, тогда как у пациентов старше 65 лет – 20% ($p=0,07$). В группе промежуточного и неблагоприятного прогноза частота эффектов составила 32,1 и 47,6% соответственно ($p=0,23$). У пациентов со статусом Карновского 70% или более частота эффектов составила 40,9%, тогда как у пациентов со статусом Карновского 60% или менее отмечен только 1 объективный эффект из 6 (16,7%). При светлоклеточном гистологическом типе частота объективных эффектов составила 37,5%. Из 4 случаев, где присутствовал саркоматоидный компонент в опухоли, у 2 пациентов отмечен объективный эффект. У 3 (37,5%) из 8 пациентов с папиллярным раком и у 1 из 3 пациентов с хромобобным раком выявлен объективный эффект.

Медиана длительности наблюдения составила 9,4 мес. За этот период у 20 пациентов отмечено прогрессирование заболевания. Из них только 7 пациентов начали терапию 2-й линии, остальные 13 пациентов умерли, не начав альтернативного лечения. Медиана ВВП составила 17,3 мес (95% доверительный интервал – ДИ 8,5–26,2), 9-месячная ВВП составила 61,3% (рис. 3). Медиана продолжительности жизни не достигнута, 9-месячная ОВ составила 73% (см. рис. 3).

Проанализировано влияние основных клинических факторов на ВВП методом регрессионного анализа Кокса (табл. 3). Единственным фактором, статистически значимо влияющим на ВВП, оказался статус Карновского. При статусе Карновского 60% или ниже по сравнению с пациентами в более удовлетворительном состоянии относительный риск смерти увеличился в 4,72 раза (95% ДИ 1,43–15,64). Медиана времени без прогрессирования при статусе Карновского 60% или ниже



и 70–100% составила 5,1 и 17,3 мес соответственно ($p=0,01$). Возраст, прогностическая группа IMDC, метастазы в костях или печени не оказывали статистически значимого влияния на ВВП.

Нежелательные явления

НЯ любой степени выявлены у 87% пациентов. НЯ 3–5-й степени – в 48,1% случаев. Два пациента погибли по причине НЯ

от тромбоза легочной артерии и острого нарушения мозгового кровообращения. Среди НЯ 3–4-й степени у 13% отмечены артериальная гипертензия, кожная токсичность – у 7,4%, гастроинтестинальная токсичность – у 3,7%, печеночная токсичность – у 3,7%, неврологические нарушения – у 3,7% и другая токсичность – у 22,2% больных (табл. 4). В 25,9% случаев пациентам потребовалась госпитализация в связи с НЯ.

Прерывание терапии пембролизумабом потребовалось в 7 (13,0%) случаях, в 6 (11,1%) случаях пембролизумаб отменен полностью. В 6 (11,1%) случаях по поводу токсичности использовались кортикостероиды.

Ленватиниб прерывался в 11 (20,4%) случаях, в 13 (24,1%) случаях проводили редукцию дозы препарата. В 7 (13,0%) случаях ленватиниб отменен из-за токсичности. Полная отмена лечения по причине токсичности потребовалась у 6 (11,1%) пациентов.

Подгрупповые анализы не выявили более высокой токсичности, частоты использования кортикостероидов, редукции дозы или отмены лечения у пациентов со статусом Карновского 60% или ниже и у пациентов старше 65 лет (табл. 5, 6).

Обсуждение

Выбор терапии пациентов с почечно-клеточным раком промежуточного или неблагоприятного прогнозов, а также пациентов с несветлоклеточным гистологическим типом остается предметом дискуссий [6]. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии указывают на возможность использования нескольких режимов терапии как у пациентов со светлоклеточным раком почки, так и при несветлоклеточном гистотипе [1].

Таблица 3. Влияние клинических факторов на ВБП (однофакторный регрессионный анализ Кокса)
Table 3. Impact of clinical factors on progression free survival (Cox univariate regression analysis)

Параметр	ОР (95% ДИ)	p
Женский пол (n=14)	1,23 (0,59–3,09)	0,66
Возраст старше 65 лет (n=20)	1,66 (0,67–4,09)	0,27
Статус Карновского 60% или ниже (n=7)	4,72 (1,43–15,64)	0,01
Группа неблагоприятного прогноза IMDC (n=21)	1,19 (0,48–2,96)	0,71
Гистологический тип Светлоклеточный (n=40) Несветлоклеточный (n=10)	0,46 (0,11–1,98)	0,30
Саркоматоидный компонент (n=4)	0,82 (0,18–3,61)	0,79
Нефрэктомия в анамнезе (n=23)	0,33 (0,12–0,90)	0,30
Метастазы в лимфоузлах (n=18)	1,09 (0,44–2,69)	0,85
Метастазы в легких (n=35)	1,46 (0,48–4,41)	0,50
Метастазы в костях (n=24)	2,08 (0,83–5,25)	0,12
Метастазы в печени (n=19)	0,47 (0,16–1,41)	0,18
Анемия (n=16)	0,87 (0,33–2,26)	0,77
Тромбоцитоз (n=21)	1,88 (0,78–4,56)	0,16
Нейтрофилез (n=16)	0,94 (0,34–2,60)	0,90
Гиперкальциемия (n=8)	1,23 (0,36–4,23)	0,74
Время до метастатического процесса <12 мес (n=15)	0,97 (0,37–2,56)	0,95

Примечание. ОР – отношение рисков.

Опубликованное исследование CLEAR и последующий метаанализ результатов регистрационных исследований продемонстрировали, что комбинация пембролизумаба и левватиниба обладает наибольшей вероятностью достижения объективного эффекта [2, 3]. В исследовании II фазы для несветлоклеточных гистологических типов получены данные о существенной эффективности комбинации левватиниба и пембролизумаба [4]. На основании этих данных мы инициировали исследование комбинации левватиниба и пембролизумаба в когорте пациентов со светлоклеточным раком промежуточного и неблагоприятного прогнозов IMDC в случае наличия выраженных симптомов прогрессирования или значительного объема метастатического поражения. Также в когорту исследования вошли пациенты с папиллярным и хромофобным гистологическими типами любой группы прогноза ввиду менее благоприятного прогноза у данных пациентов при использовании стандартных терапевтических опций. Субъективная составляющая в оценке критериев включения в данный анализ минимизировалась путем предварительного обсуждения всех включенных пациентов на городском онкологическом консилиуме с присутствием одного представителя от каждого центра, участвующего в отборе пациентов.

Мы получили общую частоту объективных эффектов 38%. Отдельно при анализе пациентов со светлоклеточным раком частота эффектов составила 37,5%. Это существенно меньше, чем в исследовании CLEAR, где частота эффектов составила 71% [7]. Подгрупповой анализ по частоте объективных эффектов продемонстрировал, что пациенты старше 65 лет, а также пациенты со статусом Карновского 60% или ниже реже демонстрировали объективные эффекты на лечении. Из 6 пациентов со статусом Карновского 60% или ниже объективный эффект выявлен только в одном случае. Последующий регрессионный анализ подтвердил, что низкий функциональный статус существенно ухудшил отдаленные результаты лечения в нашем исследовании.

При медиане наблюдения 9,4 мес мы смогли проанализировать только 9-месячную ВБП и ОВ: они составили 61 и 73% соответственно. Эти цифры также ниже, чем в исследовании CLEAR, где в подгрупповом анализе когорты промежуточного

Таблица 4. НЯ терапии
Table 4. Treatment-related adverse events

Параметр	Число пациентов, абс. (%)
Любые НЯ	47 (87,0)
НЯ 3–5-й степени	26 (48,1)
Артериальная гипертензия 3–4-й степени	7 (13,0)
Кожные НЯ 3–4-й степени	4 (7,4)
Гастроинтестинальные НЯ 3–4-й степени	2 (3,7)
Эндокринные НЯ 3–4-й степени	2 (3,7)
Печеночные НЯ 3–4-й степени	2 (3,7)
Неврологические НЯ 3–4-й степени	2 (3,7)
Другие НЯ 3–4-й степени	12 (22,2)
Госпитализации по причине НЯ	14 (25,9)

Таблица 5. Токсичность 3–5-й степени, частота редукции доз и отмены терапии, а также использования кортикостероидов в зависимости от статуса Карновского
Table 5. Grade 3–5 toxicity, frequency of dose reduction, therapy discontinuation, and use of corticosteroids depending on Karnofsky performance status

Параметр, абс. (%)	Статус Карновского 70–100% (n=47)	Статус Карновского 60% или менее (n=7)	p
НЯ 3–4-й степени	26 (55,3)	0	0,01
Отмена левватиниба	7 (14,9)	0	0,58
Редукция дозы левватиниба	11 (23,4)	2 (28,6)	1,0
Отмена пембролизумаба	6 (12,8)	0	1,00
Отмена обоих препаратов	6 (12,8)	0	1,00
Госпитализации по поводу НЯ	10 (21,3)	2 (28,6)	0,65
Использование кортикостероидов	6 (12,8)	0	1,00

Таблица 6. Токсичность 3–5-й степени, частота редукции доз и отмены терапии, а также использования кортикостероидов в зависимости от возраста
Table 6. Grade 3–5 toxicity, frequency of dose reduction, therapy discontinuation, and use of corticosteroids depending on age

Параметр, абс. (%)	До 65 лет (n=33)	Старше 65 лет (n=21)	p
НЯ 3–4-й степени	17 (51,5)	9 (42,9)	0,59
Отмена левватиниба	3 (9,1)	4 (19,0)	0,41
Редукция дозы левватиниба	8 (24,2)	5 (23,8)	1,00
Отмена пембролизумаба	3 (9,1)	3 (14,3)	0,67
Отмена обоих препаратов	3 (9,1)	3 (14,3)	0,67
Госпитализации по поводу НЯ	7 (21,2)	5 (23,8)	1,00
Использование кортикостероидов	4 (12,1)	2 (9,5)	1,00

и неблагоприятного прогнозов 2-летняя ОВ составила 75% [2]. Возможные причины полученных различий состоят в том, что пациенты в нашей исследуемой когорте имели исходно большее число неблагоприятных факторов прогноза. Чуть больше 1/2 наших пациентов имели статус Карновского выше 70% по сравнению с 83% в исследовании CLEAR. Доля пациентов с метастазами в печени в нашем исследовании и исследовании CLEAR составила 37% против 17%, нефрэктомия ранее выполнена в 48% случаев против 74% соответственно. У 7,4% пациентов имелись метастазы в головном мозге, и в 20,4% случаев пациенты имели несветлоклеточный гистотип.

Когорта пациентов в нашем исследовании имела крайне высокую распространенность опухолевого процесса. Медиана суммы диаметров измеряемых очагов составила 149 мм, и более 1/2 пациентов имели сумму диаметров измеряемых очагов >110 мм. Эти значения являются высокими, с учетом того, что в 46% случаев ранее выполнена нефрэктомия. Для сравнения, в исследовании CLEAR только 23% пациентов имели сумму диаметров целевых очагов >110 мм. В данном анализе

продемонстрировано негативное влияние размера очагов на БП и ОВ [8].

Анализируя эффективность терапии в когорте пациентов с несветлоклеточными гистологическими типами, следует отметить, что частота эффектов составила 40% и оказалась сопоставима с недавно опубликованными результатами исследования KEYNOTE-B61, в котором при похожей характеристике пациентов и преобладании папиллярного гистотипа частота эффектов составила 49% [4].

Отдельного внимания заслуживает безопасность терапии данной комбинацией. НЯ 3-й степени или выше выявлены в 48% случаев. В 26% случаев потребовалась госпитализация пациента по причине НЯ. Полная отмена лечения по причине НЯ потребовалась в 11% случаев. В исследовании CLEAR частота НЯ 3–4-й степени составила 82%, однако многие НЯ представлены лабораторными отклонениями. В исследовании CLEAR 13% пациентов досрочно закончили лечение по причине НЯ, что сопоставимо с данными нашего исследования.

Мы не нашли в доступной литературе сведений об эффективности комбинации левватиниба и пембролизумаба у пациентов в реальной клинической практике, даже в более отягощенной когорте. В недавно опубликованном исследовании общероссийского регистра, включившего данные по 151 пациенту, на момент написания данной статьи представлены только результаты переносимости терапии. В данном исследовании доля пациентов с НЯ 3–4-й степени составила 17%, что существенно меньше, чем в нашей работе (96%) [9].

Таким образом, мы получили данные, что у пациентов с промежуточным/неблагоприятным прогнозом при наличии выраженных симптомов и/или большой распространенности опухолевого процесса и низком функциональном статусе вероятность достижения объективного эффекта ниже, чем в регистрационном исследовании CLEAR. С другой стороны, мы получили сопоставимую с опубликованными данными эффективность комбинации при несветлоклеточных гистологических подтипах и не получили дополнительных сигналов по безопасности ни в группе пациентов старшего возраста, ни в группе пациентов со статусом Карновского 60% или ниже, что означает переносимость комбинации даже в отягощенной когорте пациентов.

Заключение

Наши результаты позволяют сделать вывод, что непосредственная эффективность комбинации левватиниба и пембролизумаба в реальной клинической практике за пределами критериев включения в исследование CLEAR является клинически значимой и позволяет рассчитывать на улучшение даже у пациентов с большим объемом метастатического процесса и несветлоклеточным гистотипом, однако ожидаемая польза у пациентов в неудовлетворительном соматическом статусе остается дискутабельной.

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. Материал подготовлен при финансовой поддержке ООО «Эйсай». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by Eisai Co., Ltd. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

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. Волкова М.И., Алексеев Б.Я., Гладков О.А., и др. Почечноклеточный рак. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2-1):609-19 [Volkova MI, Alekseev BYa, Gladkov OA, et al. Renal cell carcinoma. *Malignant Tumours*. 2023;13(3s2-1):609-19 (in Russian)].
2. Motzer RJ, Porta C, Eto M, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab Versus Sunitinib in First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Prespecified Overall Survival Analysis of CLEAR, a Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2024;42(11):1222-8.
3. 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.
4. Albiges L, Gurney H, Atduev 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.
5. Heng DYC, 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.
6. Покатаев И.А., Стативко О.А., Волкова М.И., и др. 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). DOI:10.26442/18151434.2024.3.202888 [Pokataev IA, Stativko OA, Volkova MI, et al. Comparative analysis of efficacy and safety of combined immunotherapy and immune targeted therapy in the firstline treatment of advanced renal cell carcinoma: a real-world study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3). DOI:10.26442/18151434.2024.3.202888(in Russian)].
7. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *New Engl J Med*. 2021;384(14):1289-300.
8. Grünwald V, Motzer RJ, Haanen JBAG, et al. Subgroup analyses of efficacy outcomes by baseline tumor size in the phase 3, open-label CLEAR trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(4_suppl):364.
9. Волкова М.И., Калпинский А.С., Гончарова О.А., и др. Токсичность и безопасность комбинации левватиниба с пембролизумабом у больных распространенным почечноклеточным раком. *Современная Онкология*. 2024;26(1):39-47 [Volkova MI, Kalpinskiy AS, Goncharova OA, et al. Toxicity and safety of the combination of lenvatinib with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: The Russian phase IV observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(1):39-47 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /

The article received: 13.08.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU