

Опыт применения комбинированной иммунотерапии в 1-й линии у больных метастатическим почечно-клеточным раком

А.С. Калпинский¹, И.В. Мыслевцев², А.Н. Андрианов³, К.М. Нюшко^{1,4,5}, М.П. Головащенко¹, Н.В. Воробьев¹, Я.Л. Черткова², И.Х. Ширукова², Е.Ю. Усанова², Б.Я. Алексеев^{1,4,5}

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²АНО «Центральная клиническая больница Святителя Алексия Митрополита Московского Московской Патриархии Русской Православной Церкви»; Россия, 119071 Москва, Ленинский проспект, 27;

³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

⁴Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1;

⁵Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Алексей Сергеевич Калпинский dr.kalpinskiytrial@gmail.com

Цель исследования – оценка эффективности и переносимости терапии 1-й линии у больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) комбинацией иммуноонкологических препаратов ниволумаб с ипилимумабом в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование были включены 38 больных мПКР, получивших комбинированную иммунотерапию в период с июля 2019 г. по сентябрь 2021 г. Медиана времени наблюдения составила 8 (2–25) мес. Средний возраст пациентов – 58,3 (20–85) года. Хирургическое лечение ранее выполнили 22 (57,9 %) пациентам. Неблагоприятный соматический статус по шкале ECOG PS 2–3 отмечен у 10 (26,3 %) пациентов. Светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака диагностировали у 34 (89,6 %) пациентов, несветлоклеточные варианты – у 4 (10,4 %). Саркоматоидный компонент в опухоли выявлен у 8 (21,0 %) больных. Вариант мПКР G₃₋₄ верифицировали у 16 (42,1 %) больных. Неблагоприятный прогноз мПКР по шкале IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) зарегистрировали у 16 (42,1 %) больных, промежуточный – у 20 (52,6 %). Все 4 введения комбинированной иммунотерапии получили 29 (76,3 %) пациентов.

Результаты. При медиане времени наблюдения 8 (2–25) мес 23 (60,5 %) пациента продолжают лечение, 15 (39,5 %) больных завершили терапию ниволумабом с ипилимумабом по разным причинам, среди которых прогрессирование – в 11 (28,9 %), смерть – в 2 (5,3 %), непереносимая токсичность – в 2 (5,3 %) случаях. Медиана продолжительности комбинированной иммунотерапии составила 9 (2–24) мес. Последующую противоопухолевую терапию получили 3 (7,9 %) больных. На фоне индукционного курса иммуноопосредованное нежелательное явление (гепатит III–IV степени тяжести) развилось у 3 (7,9 %) пациентов. Нежелательные явления зарегистрировали у 81,6 % пациентов, в том числе III–IV степеней тяжести – у 23,7 %. Частота объективного ответа составила 44,8 %, полный ответ зарегистрировали у 5,3 % пациентов, частичный – у 39,5 %, контроля над заболеванием удалось достичь у 84,3 % больных. Медиана выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости составила 8 мес.

Заключение. В нашем исследовании, несмотря на большое число больных неблагоприятного прогноза с низкодифференцированными опухолями, через 18 мес комбинированной иммунотерапии живы 64,0 % пациентов и 60,5 % пациентов продолжают лечение без прогрессирования заболевания. На выживаемость без прогрессирования достоверное влияние оказывали саркоматоидный компонент в опухоли, количество неблагоприятных факторов по шкале IMDC, наилучший ответ по критериям RECIST 1.1, на общую выживаемость – саркоматоидный компонент в опухоли, сумма измеряемых очагов, количество неблагоприятных факторов по шкале IMDC, наилучший ответ по критериям RECIST 1.1 и наличие симптомных метастазов в головном мозге.

Ключевые слова: ниволумаб, ипилимумаб, почечно-клеточный рак, метастатический почечно-клеточный рак, иммуноонкологическая комбинация, иммунотаргетная комбинация

Для цитирования: Калпинский А.С., Мыслевцев И.В., Андрианов А.Н. и др. Опыт применения комбинированной иммунотерапии в 1-й линии у больных метастатическим почечно-клеточным раком. Онкоурология 2021;17(3):47–63. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-47-63.

Experience of using 1st line combination immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma

A.S. Kalpinskiy¹, I.V. Myslevtsev², A.N. Andrianov³, K.M. Nyushko^{1, 4, 5}, M.P. Golovashchenko¹, N.V. Vorobiev¹, Ya.L. Chertkova², I.Kh. Shirukova², E.Yu. Usanova², B.Ya. Alekseev^{1, 4, 5}

¹P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Central Clinical Hospital of Saint Alexius, Moscow Metropolitan of the Moscow Patriarchy of the Russian Orthodox Church; 27 Leninskiy Prospekt, Moscow 119071, Russia;

³S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5th Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁴N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51st Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

⁵Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Contacts: Aleksey Sergeevich Kalpinskiy dr.kalpinskiytrial@gmail.com

The study objective is to evaluate effectiveness and tolerability of 1st line combination immuno-oncological therapy with nivolumab and ipilimumab in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in clinical practice.

Materials and methods. The study included 38 patients with mRCC who received combination immunotherapy between July of 2019 and September of 2021. Median follow-up duration was 8 (2–25) months. Mean age of the patients was 58.3 (20–85) years. Previously 22 (57.9 %) patients underwent surgical treatment. Unfavorable physical status 2–3 per the ECOG scale was observed in 10 (26.3 %) patients. Clear-cell type of renal cell carcinoma was diagnosed in 34 (89.6 %) patients, non-clear-cell types in 4 (10.4 %). Sarcomatoid component in the tumor was detected in 8 (21.0 %) patients. G₃₋₄ mRCC variant was verified in 16 (42.1 %) patients. Poor prognosis per the IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) scale was identified in 16 (42.1 %) patients, intermediate – in 20 (52.6 %) patients. All 4 administrations of combination immunotherapy were received by 29 (76.3 %) patients.

Results. For median follow-up duration of 8 (2–25) months, 23 (60.5 %) patients continue treatment, 15 (39.5 %) completed therapy with nivolumab and ipilimumab due to various reasons including progression in 11 (28.9 %), death in 2 (5.3 %), intolerable toxicity in 2 (5.3 %) cases. Median duration of combination immunotherapy was 9 (2–24) months. Subsequent antitumor therapy was administered to 3 (7.9 %) patients. During induction course immune-mediated adverse event (grade III–IV hepatitis) developed in 3 (7.9 %) patients. Adverse events were observed in 81.6 % of patients, including grade III–IV in 23.7 % of patients. Objective response was observed in 44.8 % of cases, complete response in 5.3 % of cases, partial response in 39.5 % of cases; controlled disease was achieved in 84.3 % of patients. Median progression-free survival and overall survival were 8 months.

Conclusion. In our study despite large number of patients with poor prognosis and poorly differentiated tumors, 64.0 % of patients are alive and 60.5 % of patients continue treatment without disease progression after 18 months of combination immunotherapy. Progression-free survival was significantly affected by sarcomatoid component in the tumor, number of unfavorable factors per the IMDC scale, best response per RECIST 1.1; overall survival was significantly affected by sarcomatoid component in the tumor, sum of measurable lesions, number of unfavorable factors per the IMDC scale, best response per RECIST 1.1, and presence of symptomatic metastases in the brain.

Key words: nivolumab, ipilimumab, renal cell carcinoma, metastatic renal cell carcinoma, immuno-oncological combination, immunotarget combination

For citation: Kalpinskiy A.S., Myslevtsev I.V., Andrianov A.N. et al. Experience of using 1st line combination immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(3):47–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-47-63.

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения в 2020 г. в мире было зарегистрировано 431288 новых случаев почечно-клеточного рака (ПКР), что составило 2,2 % в общей структуре онкологических

заболеваний, и 179 368 пациентов погибли от прогрессирования метастатического ПКР (мПКР). В России в 2019 г. было зарегистрировано 24 880 новых случаев ПКР. По темпам прироста онкологической заболеваемости за последние 10 лет ПКР устойчиво занимает

одно из ведущих мест (19,6 %). В России стандартизованный показатель заболеваемости злокачественными опухолями почки составил 10,14 на 100 тыс. населения. Однако, несмотря на высокую частоту выявления локализованного ПКР I (51,4 %) и II (13 %) стадий, у 14,7 % больных обнаруживают местно-распространенные опухоли почки, у 19,8 % – мПКР. В 2019 г. в России от ПКР умерли 8593 пациента, однако в последние 5 лет регистрируют продолжающееся уверенное снижение смертности, которое за последние 10 лет уже составило 18,29 % и, вероятно, обусловлено не только ранней диагностикой, но и улучшением результатов лечения мПКР [1, 2].

За последние 3 года рекомендации ведущих онкологических сообществ менялись в отношении не только 2-й и последующих линий, но и 1-й линии терапии мПКР. В настоящее время основное место в лечении мПКР промежуточного и неблагоприятного прогноза по шкале IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), согласно рекомендациям Национальной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO), Ассоциации онкологов России и Минздрава России, занимают иммунные и иммунотаргетные комбинации (ниволумаб с ипилимумабом, пембролизумаб с акситинибом или ниволумаб с кабозантинибом, а в качестве альтернативного режима – авелумаб с акситинибом). Также ожидается регистрация в России иммунотаргетной комбинации пембролизумаба с ленватинибом. Все вышеуказанные комбинации продемонстрировали достоверное преимущество в отношении общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП), частоты объективного ответа (ЧОО) и контроля над заболеванием при удовлетворительной переносимости [3–16].

В настоящий момент наиболее прослеженными данными среди всех доступных опций терапии с включением иммуноонкологических препаратов обладает комбинация ниволумаба и ипилимумаба. На недавно завершившемся конгрессе ESMO (2021) были представлены результаты 5-летнего применения данной комбинации у больных мПКР. В общей сложности 1096 пациентов были включены в исследование CheckMate 214, в рамках которого 550 пациентов получили комбинацию ниволумаб + ипилимумаб и 546 пациентов – сунитиниб. Промежуточный и неблагоприятный прогноз зарегистрирован у 425 и 422 больных соответственно. В исследовании III фазы CheckMate 214 при медиане периода наблюдения 67,7 мес ОВ больных группы промежуточного и неблагоприятного прогноза была достоверно выше при комбинированной иммуноонкологической терапии ниволумабом и ипилимумабом (медиана ОВ 47,0 мес; 95 % доверительный интервал (ДИ) 35,4–57,4), чем при терапии сунитинибом (медиана ОВ 26,6 мес; 95 % ДИ 22,1–33,5), причем зарегистрировано

снижение риска смерти на 32 % (отношение рисков (ОР) 0,68; $p < 0,0001$). ВБП также оказалась достоверно более продолжительной (ОР 0,73, $p = 0,0004$) в группе ниволумаба и ипилимумаба (медиана ВБП 11,6 мес; 95 % ДИ 8,4–16,5) по сравнению с таковой в группе сунитиниба (медиана ВБП 8,3 мес; 95 % ДИ 7,0–10,4), причем риск прогрессирования снизился на 27 %. ЧОО у больных группы промежуточного и неблагоприятного прогноза была существенно выше у пациентов, получавших комбинированную иммунотерапию, по сравнению с теми, кто получал сунитиниб (42 % против 27 %; $p < 0,001$ согласно оценке независимого комитета (Independent Radiology Review Committee, IRRC)). При оценке эффективности лечения во всей когорте пациентов комбинация ниволумаба и ипилимумаба (медиана ОВ 55,7 мес; 95 % ДИ 46,3–64,6) по сравнению с сунитинибом (медиана ОВ 38,4 мес; 95 % ДИ (32,0–45,0) также продемонстрировала свое преимущество в отношении как ОВ (ОР 0,72; $p < 0,0001$) со снижением риска смерти на 28 %, так и ЧОО (39 % против 32 % соответственно). Немаловажно подчеркнуть, что медиана длительности ответа при терапии ниволумабом и ипилимумабом при максимальном периоде прослеженности данных не достигнута, что свидетельствует о наличии глубоких и длительных ответов у пациентов, получавших это лечение. Частота полных ответов во всех группах прогноза была выше у больных, получавших терапию ниволумабом и ипилимумабом, в частности в общей популяции она составила 12 % против 3 %, в группе промежуточного и неблагоприятного прогноза – 11 % против 2 %, в группе благоприятного прогноза – 13 % против 6 %. Пациенты, получавшие терапию ниволумабом и ипилимумабом, чаще достигали полных ответов и в последующем не имели прогрессирования по сравнению с больными группы сунитиниба (9,6 % против 2,4 %). Исключение составили пациенты группы благоприятного прогноза, у которых преимущество в ОВ не достигло достоверной разницы, по сравнению с пациентами группы сунитиниба (ОР 0,94; $p = 0,7673$), ЧОО также была выше при терапии сунитинибом (52 % против 30 %) [14–16].

В рамках 5-летней оценки эффективности в исследовании CheckMate 214 впервые выполнен анализ долгосрочной выживаемости и введен термин conditional survival. Conditional survival оценивает вероятность ненаступления события (а именно остаться в живых, без прогрессии, удержать ответ) после достижения конечных целей в исследовании. Результаты conditional survival определялись как вероятность того, что пациент останется жив, не будет иметь прогрессирования или достигнет ответа в течение дополнительных 2 лет после годичной отсечки контрольных точек времени, и были проанализированы ретроспективно в общей популяции и группах промежуточного, неблагоприятного и благоприятного прогноза. Данный вид анализа является новым клинически значимым

методом оценки выживаемости и ответа у пациентов, достигших или переживших годовой показатель, что позволяет врачам и пациентам определять прогноз заболевания и принимать решения в отношении дальнейшей терапии [16].

В результате проведенного анализа идентифицировано, что среди больных, которые были живы через 3 года от начала терапии ниволумабом и ипилимумабом, вероятность остаться в живых в течение последующих 2 лет у пациентов общей популяции составляет 81 % по сравнению с 72 % в группе сунитиниба, у пациентов группы промежуточного и неблагоприятного прогноза – 79 и 72 %, у пациентов группы благоприятного прогноза – 85 и 72 % соответственно [16].

У пациентов без прогрессирования заболевания через 3 года после начала лечения комбинацией 2 иммуноонкологических препаратов вероятность отсутствия прогрессирования в течение еще 2 лет составляет 89 % в общей популяции по сравнению с 57 % в группе сунитиниба, в группе промежуточного и неблагоприятного прогноза – 90 и 62 %, в группе благоприятного прогноза – 85 и 50 % соответственно [16].

Также в рамках данного исследования был выполнен анализ conditional survival по показателю ОВ, т.е. шансу остаться в живых, в зависимости от различных исходных характеристик пациента (наличия полного ответа на терапию, уровня экспрессии PD-L1, возраста, наличия связанных с лечением нежелательных явлений (НЯ) III–IV степеней тяжести, индекса массы тела). Авторы продемонстрировали, что вероятность остаться в живых еще 2 года оставалась высокой (>96 %) у пациентов, достигших полного ответа. Вероятность остаться в живых еще 2 года была одинакова у всех пациентов вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1, наличия НЯ, связанных с терапией (\geq III степени), или индекса массы тела. При этом к 3-му году терапии данный показатель во всех группах увеличивался. Вероятность остаться в живых еще 2 года в некоторой степени варьировала в разных возрастных группах пациентов (особенно в нулевой точке), однако показатели стабильно улучшались к 3-му году [16].

При более длительном периоде наблюдения прослежены показатели частоты развития НЯ, а также оценено качество жизни пациентов на фоне терапии ниволумабом с ипилимумабом по сравнению с терапией сунитинибом. Количество связанных с лечением НЯ любой степени тяжести оказалось сопоставимо в группах ниволумаба + ипилимумаба (515/547; 94 %) и сунитиниба (522/535; 98 %). Однако НЯ III–IV степеней тяжести реже встречались у пациентов, получавших терапию ниволумабом и ипилимумабом (48 %), по сравнению с пациентами группы сунитиниба (64 %). Связанные с терапией НЯ, ставшие причиной отмены лечения, зарегистрировали у 127 (23 %) пациентов группы терапии ниволумабом и ипилимумабом

и у 70 (13 %) пациентов группы сунитиниба. Частота возникновения связанных с терапией НЯ любой и высокой (иммуноопосредованных) степени тяжести в группе ниволумаба с ипилимумабом не отличалась от ранее доложенных результатов. Комбинация ниволумаба и ипилимумаба продемонстрировала преимущество над сунитинибом в показателе качества жизни пациентов и в долгосрочной перспективе. Наибольшее преимущество в качестве жизни выявили у пациентов группы промежуточного и неблагоприятного прогноза, а также в популяции в целом [16].

С учетом того что в международные клинические исследования включают строго отобранную группу пациентов с относительно благоприятными характеристиками опухолевого процесса и течения заболевания, а в рутинной клинической практике часто присутствуют пациенты с относительно неблагоприятными характеристиками, такими как несветлоклеточные варианты мПКР, саркоматоидная дифференцировка опухоли, функциональный статус по классификации ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) \geq 2, метастазы в головном мозге, мы решили проанализировать и представить результаты лечения нашей группы пациентов из реальной клинической практики, получивших терапию 1-й линии мПКР комбинацией иммуноонкологических препаратов ниволумаб и ипилимумаб [16].

Цель исследования – оценка эффективности и переносимости терапии 1-й линии у больных мПКР комбинацией ниволумаб с ипилимумабом в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В исследование включена выборка больных, получивших лечение в НМИЦ радиологии, Центральной клинической больнице Святителя Алексия Митрополита Московского и Городской клинической больницы им. С.П. Боткина. Основной целью исследования была оценка ВБП, вторичные цели включали оценку ОВ, ЧОО на лечение, частоты контроля над опухолевым процессом, а также профиля безопасности комбинации иммуноонкологических препаратов ниволумаб с ипилимумабом у неотобранных пациентов с мПКР, ранее не получавших специфического противоопухолевого лечения.

Показатель ВБП оценивали как период от начала комбинированной иммуноонкологической терапии ниволумабом с ипилимумабом до даты регистрации прогрессирования заболевания или смерти пациента от мПКР. ОВ рассчитывали от начала терапии до даты последнего наблюдения или смерти от любой причины. Ответ на лечение оценивался лечащим врачом и специалистом отделения лучевой диагностики; при наличии измеряемых опухолевых очагов – по критериям RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Объективным ответом считали полный

или частичный ответ, контролем над опухолевым процессом — полный, частичный ответы и стабилизацию заболевания в течение 3 мес и более. НЯ считали любые сопутствующие лечению состояния с неблагоприятными симптомами, а также снижение степени тяжести ранее имевшихся заболеваний и симптомов, возникших после начала терапии. Степень тяжести НЯ оценивали согласно СТСАЕ v. 5.0. (Common Terminology Criteria for Adverse Events) [17, 18].

Анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании программы Statistica v. 10. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, различия в показателях выживаемости в группах пациентов с разными характеристиками определяли с помощью *log-rank*-теста. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали одно- и многофакторный

регрессионный анализ Кокса. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

В исследование включили 38 больных мПКР (21 (55,3 %) мужчина и 17 (44,7 %) женщин), получивших комбинированную иммунотерапию в период с июля 2019 г. по сентябрь 2021 г. Сбор данных выполнен в октябре 2021 г. Медиана времени наблюдения составила 8 (2–25) мес. Средний возраст пациентов — 58,3 (20–85) года. Медиана времени от выполнения хирургического лечения по поводу первичной опухоли почки до прогрессирования составила 7,5 мес (межквартильный размах 3–60 мес). Хирургическое лечение ранее выполнили 22 (57,9 %) пациентам. Соматический статус по классификации ECOG PS 0 диагностировали у 14 (36,85 %) больных, ECOG PS 1 у — 14 (36,85 %), ECOG PS 2 — у 8 (21 %), ECOG PS 3 — у 2 (5,3 %). Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика больных метастатическим ПКР, получавших комбинацию ниволумаба и ипилимумаба ($n = 38$)

Table 1. Characteristics of the patients with metastatic RCC receiving combination of nivolumab and ipilimumab ($n = 38$)

Характеристика Characteristic	Значение Value
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	58,3 (20–85)
Пол, n (%): Sex, n (%):	
мужской male	21 (55,3)
женский female	17 (44,7)
Вариант ПКР, n (%): RCC type, n (%):	
светлоклеточный clear cell	34 (89,6)
папиллярный 1-го типа papillary type 1	1 (2,6)
папиллярный 2-го типа papillary type 2	1 (2,6)
хромофобный chromophobe	1 (2,6)
недифференцированный poorly differentiated	1 (2,6)
Хирургическое лечение ПКР в анамнезе History of surgical treatment of RCC	22 (57,9)
Средний размер опухоли почки (диапазон), мм ($n = 19$) Mean size of kidney tumor (range), mm ($n = 19$)	107,8 (10–260)
Медиана времени до прогрессирования (диапазон), мес Median time to progression (range), month	7,5 (2–180) межквартильный размах 3–60 interquartile range 3–60
Саркоматоидный компонент, n (%): Sarcomatoid component, n (%):	
да yes	8 (21)
нет no	30 (79)

Характеристика Characteristic	Значение Value
Степень дифференцировки, n (%): Differentiation grade, n (%): 1 2 3 4 не определена not determined	1 (2,6) 9 (23,7) 8 (21,05) 8 (21,05) 12 (31,6)
Статус по шкале ECOG, n (%): ECOG status, n (%): 0 1 2 3	14 (36,85) 14 (36,85) 8 (21) 2 (5,3)
Прогноз по шкале IMDC, n (%): IMDC prognostic score, n (%): благоприятный favorable промежуточный intermediate неблагоприятный poor	2 (5,3) 20 (52,6) 16 (42,1)
Количество неблагоприятных факторов по шкале IMDC, n (%): Number of unfavorable factors per the IMDC scale, n (%): 0 1 2 3 4 5	2 (5,3) 15 (39,5) 5 (13,2) 7 (18,4) 7 (18,4) 2 (5,3)
Количество органов метастазирования, n (%): Number of metastatic organ sites, n (%): 1 2 3 4 5 6	4 (10,6) 11 (28,9) 12 (31,6) 9 (23,6) 1 (2,6) 1 (2,6)
Первично-множественные опухоли, n (%): Multiple primary tumors, n (%): менингиома головного мозга cerebral meningioma рак предстательной железы I стадии ycT1bN0M0 prostate cancer stage I ycT1bN0M0 рак желудка I стадии pT1N0M0G1 gastric cancer stage I pT1N0M0G1 рак левой почки I стадии pT1bN0M0 left kidney cancer stage I pT1bN0M0 рак эндометрия ypT1N0M1 endometrial cancer ypT1N0M1 нет no	5 (13,2) 1 (2,6) 1 (2,6) 1 (2,6) 1 (2,6) 1 (2,6) 1 (2,6) 33 (86,8)

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	Значение Value
Органы метастазирования, n (%): Metastatic organ sites, n (%):	
легкие lungs	24 (63,1)
почка kidney	20 (52,6)
лимфатические узлы lymph nodes	14 (38,7)
кости bones	10 (26,3)
печень liver	11 (28,9)
головной мозг: brain:	8 (21)
метастазы симптомные symptomatic metastases	3 (7,9)
метастазы бессимптомные asymptomatic metastases	5 (13,2)
рецидив recurrence	6 (15,8)
надпочечник adrenal gland	8 (21)
мягкие ткани soft tissues	2 (5,3)
поджелудочная железа pancreas	1 (2,6)
яичники ovaries	1 (2,6)
селезенка spleen	1 (2,6)
брюшина peritoneum	1 (2,6)

Примечание. ПКР – почечно-клеточный рак.
Note. RCC – renal cell carcinoma.

Во всех случаях при гистологическом исследовании установлен диагноз ПКР. Светлоклеточный вариант ПКР диагностировали у 34 (89,6 %) пациентов, папиллярный 1-го типа – у 1 (2,6 %), папиллярный 2-го типа – у 1 (2,6 %), хромофобный – у 1 (2,6 %), недифференцированный – у 1 (2,6 %). Наличие саркоматоидного компонента в опухоли выявили у 8 (21 %) больных. Низкодифференцированные варианты G₃₋₄ верифицировали у 16 (42,1 %) больных, G₁ – у 1 (2,6 %), G₂ – у 9 (23,7 %), установить степень дифференцировки по данным биопсийного материала оказалось невозможно у 12 (31,6 %) пациентов.

Неблагоприятный прогноз мПКР по шкале IMDC зарегистрировали у 16 (42,1 %) больных, промежуточный – у 20 (52,6 %), благоприятный – у 2 (5,3 %). Причем у 2 (5,3 %) больных диагностировали 5 неблагоприятных факторов прогноза, у 7 (18,4 %) – 4 фактора, у 7 (18,4 %) – 3 фактора, однако у большинства

больных (n = 15; 39,5 %) выявили лишь 1 фактор неблагоприятного прогноза. Пациентам группы благоприятного прогноза назначена терапия комбинацией иммуноонкологических препаратов ниволумаб с ипилимумабом в целях попытки достижения хорошей ЧОО, в частности полных ответов.

Метастазы в 4 и более органах и системах диагностировали у 11 (28,9 %) больных, в 3 – у 12 (31,6 %), в 2 – у 11 (28,9 %), в 1 – у 4 (10,6 %). В нашей группе в целом распространенность по органам и системам была типичная, за исключением высокой частоты регистрации метастазов в головном мозге, которые диагностировали чаще, чем в общей популяции, – у 8 (21 %) больных, причем бессимптомное течение было у 5 (13,2 %) пациентов, которым не проводили специфического локального лечения, кроме комбинированной иммунотерапии ниволумабом с ипилимумабом. Симптомные метастазы в головном мозге выявили у 3 (7,9 %) пациентов,

по поводу чего им провели стереотаксическую лучевую терапию. Метастазы в легких диагностировали у большинства больных – у 24 (63,1 %), в костях – у 10 (26,3 %), в лимфатических узлах – у 14 (38,7 %), в печени – у 11 (28,9 %). Также у 20 (52,6 %) пациентов диагностирована опухоль в почке, причем в 16 (42,1 %) случаях это была первичная неоперированная опухоль почки, в 4 (10,6 %) случаях – рецидивное образование в почке.

Результаты

При медиане времени наблюдения 8 (2–25) мес 23 (60,5 %) пациента продолжают лечение, 15 (39,5 %) больных завершили терапию ниволумабом с ипилимумабом по разным причинам, среди которых прогрессирование – в 11 (28,9 %), смерть – в 2 (5,3 %), непереносимая токсичность – в 2 (5,3 %) случаях. Медиана продолжительности комбинированной иммунотерапии составила 9 (2–24) мес. Последующую противоопухолевую терапию в настоящее время получают 3 (7,9 %) больных, завершивших терапию (1 линию – 3 (7,9 %), 2 линии – 1 (2,6 %), 3 линии – 1 (2,6 %)). Для последующих линий

терапии применяли мультикиназные ингибиторы: кабозантиниб – у 1 (2,6 %) пациента, сунитиниб – у 1 (2,6 %), ленватиниб с эверолимусом – у 1 (2,6 %), пембролизумаб с акситинибом – у 1 (2,6 %), пембролизумаб с ленватинибом – у 1 (2,64 %). У 3 больных медиана длительности терапии 2-й линии составила 6 мес, у 1 пациента продолжительность терапии 2-й линии – 5 мес, 3-й линии – 1 мес. Наилучший ответ на последующее лечение 2-й линии у всех 3 пациентов – стабилизация, причем 2 (5,3 %) из них еще получают терапию 2-й линии (табл. 2, 3).

На момент анализа данных 23 (60,5 %) из 38 больных живы и продолжают противоопухолевое лечение, 10 (26,3 %) пациентов умерли от всех причин, 7 (18,4 %) – от прогрессирования мПКР, 3 (7,9 %) – от других причин.

Все 4 введения комбинированной иммунотерапии получили 29 (76,3 %) пациентов, 3 введения – 6 (15,8 %), 2 введения – 3 (7,9 %). На фоне индукционного курса иммуноопосредованное НЯ (гепатит III–IV степеней тяжести) развилось у 3 (7,9 %) пациентов, что привело у них к временной отмене терапии с назначением глю-

Таблица 2. Эффективность комбинации ниволумаба и ипилимумаба у больных метастатическим почечно-клеточным раком (n = 38)

Table 2. Effectiveness of nivolumab and ipilimumab combination in patients with metastatic renal cell carcinoma (n = 38)

Параметр Parameter	Значение Value
Количество внутривенных инфузий ниволумаба + ипилимумаба, n (%): Number of intravenous infusions of nivolumab + ipilimumab, n (%):	
2	3 (7,9)
3	6 (15,8)
4	29 (76,3)
Наилучший ответ на лечение, n (%): Best response to treatment, n (%):	
полный complete	2 (5,3)
частичный partial	15 (39,5)
стабилизация stabilization	15 (39,5)
прогрессирование progression	6 (15,8)
Объективный ответ, n (%) Objective response, n (%)	17 (44,8)
Контроль над заболеванием, n (%) Controlled disease, n (%)	32 (84,3)
Причины отмены терапии индукционного курса ниволумаб + ипилимумаб, n (%): Reasons for cancellation of nivolumab + ipilimumab induction course, n (%):	13 (34,2)
прогрессирование progression	3 (7,9)
смерть на фоне прогрессирования death during progression	6 (15,7)
смерть, опосредованная COVID-19 death caused by COVID-19	2 (5,3)
непереносимая токсичность intolerable toxicity	2 (5,3)

Окончание табл. 2
End of table 2

Параметр Parameter	Значение Value
Выживаемость без прогрессирования: Progression-free survival:	
медиана (95 % доверительный интервал), мес median (95 % confidence interval), months	8 (2–25)
6-месячная, % 6-month, %	81,9
12-месячная, % 12-month, %	73,3
18-месячная, % 18-month, %	60,1
Общая выживаемость: Overall survival:	
медиана (95 % доверительный интервал), мес median (95% confidence interval), months	8 (2–25)
6-месячная, % 6-month, %	83,2
12-месячная, % 12-month, %	75,2
18-месячная, % 18-month, %	64,0

Таблица 3. Последующее лечение больных метастатическим почечно-клеточным раком, получавших комбинацию ниволумаба и ипилимумаба (n = 38)

Table 3. Subsequent treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma who received nivolumab and ipilimumab combination (n = 38)

Параметр Parameter	Значение Value
Количество линий последующей терапии, n (%): Number of subsequent therapy lines, n (%):	
1	3 (7,9)
2	1 (2,6)
3	1 (2,6)
Применявшиеся препараты, n (%): Drugs used, n (%):	
анти-VEGF anti-VEGF	3 (7,9)
анти-VEGF + анти-mTOR anti-VEGF + anti-mTOR	1 (2,6)
анти-VEGF + иммуноонкологический anti-VEGF + immuno-oncology	1 (2,6)
Наилучший ответ на последующее лечение 2-й линии, n (%): Best response to subsequent 2 nd line treatment, n (%):	
частичный partial	–
стабилизация stabilization	3 (100)
прогрессирование progression	–
Медиана длительности терапии 2–4-й линий (диапазон), мес: Median duration of 2 nd –4 th line therapy (range), months:	
2-я линия (n = 3) 2 nd line (n = 3)	6 (1–6)
3-я линия (n = 1) 3 rd line (n = 1)	5
4-я линия (n = 1) 4 th line (n = 1)	1

Окончание табл. 3
End of table 3

Параметр Parameter	Значение Value
Причина отмены последующей терапии, <i>n</i> (%): Reasons for cancellation of subsequent therapy, <i>n</i> (%): прогрессирование progression	1 (2,63)

Примечание. VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.
Note. VEGF – vascular endothelial growth factor.

кортикостероидов в высоких (1–2 мг/кг) дозах. У 2 (5,3 %) пациентов иммуноопосредованное НЯ (гепатит III–IV степеней тяжести) возникло после 3 введений комбинированной иммунотерапии ниволумабом с ипилимумабом, у 1 (2,6 %) – после 2 введений. В настоящее время среди этих пациентов полная отмена лечения продолжается у 1 пациента, у 2 (5,3 %) больных лечение ниволумабом в монорежиме продолжили по решению консилиума в связи с зарегистрированными частичными ответами с выраженным уменьшением измеряемых очагов. Из-за COVID-19 1 (2,6 %) пациенту временно терапию прекратили с последующим продолжением лечения ниволумабом в монорежиме, 1 (2,6 %) пациенту прекратили терапию из-за смерти, опосредованной COVID-19. От прогрессирования на фоне индукционного курса комбинированной иммунотерапии ниволумабом с ипилимумабом умерли 2 (5,3 %) пациента с неблагоприятным прогнозом по шкале IMDC. В настоящее время продолжают лечение комбинацией препаратов ниволумаб с ипилимумабом 2 (5,3 %) больных, недавно начавших получать данную терапию (см. табл. 2).

Медиана ВБП составила 8 (2–25) мес, через 6 мес живы без прогрессирования 81,9 % пациентов, через 12 и 18 мес – 73,3 и 60,1 % соответственно. При оценке влияния на ВБП различных прогностически значимых факторов согласно регрессионному анализу Кокса выявлено достоверное влияние саркоматоидного компонента в опухоли (ОР 44,14; 95 % ДИ 1,10–1770,33; $p = 0,044$), количества неблагоприятных факторов по шкале IMDC (ОР 11,75; 95 % ДИ 1,75–78,58; $p = 0,011$), наилучшего ответа по критериям RECIST 1.1 (ОР 53,39; 95 % ДИ 5,6–509,02; $p = 0,00054$) (см. табл. 2, рис. 1).

Медиана ВБП в группе пациентов с полным ответом составила 19,5 мес, с частичным ответом – 12 мес, со стабилизацией – 8 мес, с прогрессированием – 3 мес. При оценке различий в показателях ВБП с помощью *log-rank*-теста в группах пациентов с разными ответами по критериям RECIST 1.1 выявлены достоверные различия ($p = 0,0036$). Таким образом, среди больных с зарегистрированным полным ответом через 20 мес живы без прогрессирования все 100 %, в группе с частичным ответом через 6, 18 и 24 мес – 100, 90,9 и 74,4 %, в группе с стабилизацией – 100, 90,9 и 74,4 %, в группе с прогрессированием – 100, 90,9 и 74,4 %.

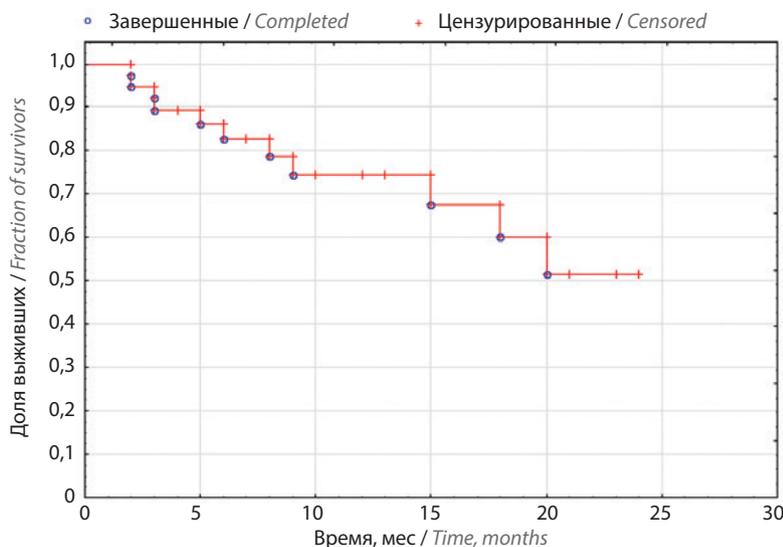


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования, рассчитанная по методу Каплана–Майера
Fig. 1. Progression-free survival calculated per the Kaplan–Meier method

в группе со стабилизацией через 6, 12 и 18 мес – 84, 72 и 36 % соответственно. В группе с прогрессированием через 3 мес живы без прогрессирования только 60 % пациентов.

Медиана ОВ составила 8 (2–25) мес, через 6 мес живы без прогрессирования 83,2 % пациентов, через 12 и 18 мес – 75,2 и 64,0 % соответственно. При регрессионном анализе Кокса выявлено достоверное влияние на ОВ саркоматоидного компонента в опухоли (ОР 40,25; 95 % ДИ 1,50–150,42; $p = 0,045$), суммы измеряемых очагов (ОР 5,6; 95 % ДИ 1,12–787,31; $p = 0,035$), количества неблагоприятных факторов по шкале IMDC (ОР 26,3; 95 % ДИ 1,12–151,11; $p = 0,041$), наилучшего ответа по критериям RECIST 1.1 (ОР 23,40; 95 % ДИ 5,3–1636,02; $p = 0,012$) и наличия симптомных метастазов в головном мозге (ОР 2,10; 95 % ДИ 1,3–16,4; $p = 0,042$) (см. табл. 2, рис. 2).

Медиана ОВ в группе пациентов с полным ответом составила 19,5 мес, с частичным ответом – 15 мес, со стабилизацией – 8 мес, с прогрессированием – 4 мес. При оценке различий в показателях ОВ с помощью *log-rank*-теста в группах пациентов с разными ответами по критериям RECIST 1.1 выявлены достоверные различия ($p = 0,00051$). Таким образом, среди больных с зарегистрированным полным ответом через 20 мес живы все 100 %; в группе с частичным ответом через 18 мес – все 100 %, а через 24 мес – 66,6 %; в группе со стабилизацией через 6, 12, 18 и 24 мес – 84, 72, 36 и 36 % соответственно. В группе с прогрессированием через 6 мес живы только 30 % пациентов.

При оценке различий в показателях ОВ с помощью *log-rank*-теста в группах пациентов с разным прогнозом по шкале IMDC также выявлены достоверные различия ($p = 0,00971$). В группах промежуточного и неблагоприятного прогноза через 6 мес живы 93,5 и 67,7 % пациентов, через 12 мес – 93,5 и 51,8 %, через 18 мес – 82,5 и 51,8 %, через 24 мес – 82,5 и 17,3 % соответственно (рис. 3).

При оценке различий в показателях ОВ с помощью *log-rank*-теста в группах пациентов с наличием и отсутствием метастазов в головном мозге также выявлены достоверные различия ($p = 0,02142$). В группах с наличием и отсутствием метастазов в головном мозге через 3 мес живы 89,1 и 75,0 % больных, через 6 мес – 89,1 и 62,5 %, через 12 мес – 83,3 и 48,6 %, через 18 мес – 74,6 и 48,6 % соответственно (рис. 4).

По критериям RECIST 1.1 оценена ЧОО на основании данных компьютерной томографии с контрастным усилением, проводимой каждые 3 мес или раньше (при наличии подозрения на прогрессирование). Наилучший ответ зарегистрирован как полный у 2 (5,3 %) пациентов, частичный – у 15 (39,5 %), стабилизация – у 15 (39,5 %), прогрессирование – у 6 (15,7 %). Таким образом, ЧОО составила 44,8 %, контроля над заболеванием удалось достичь у 84,3 % больных (см. табл. 2).

У 31 (81,6 %) из 38 пациентов зарегистрированы НЯ, в том числе III–IV степеней тяжести – у 9 (23,7 %). Наибольшее количество НЯ были I–II степеней тяжести, среди которых чаще всего диагностировали слабость в 10 (26,3 %) случаях; гипотиреоз и сыпь – по 6 (15,8 %) случаев; COVID-19 – в 5 (13,1 %); отсутствие аппетита,

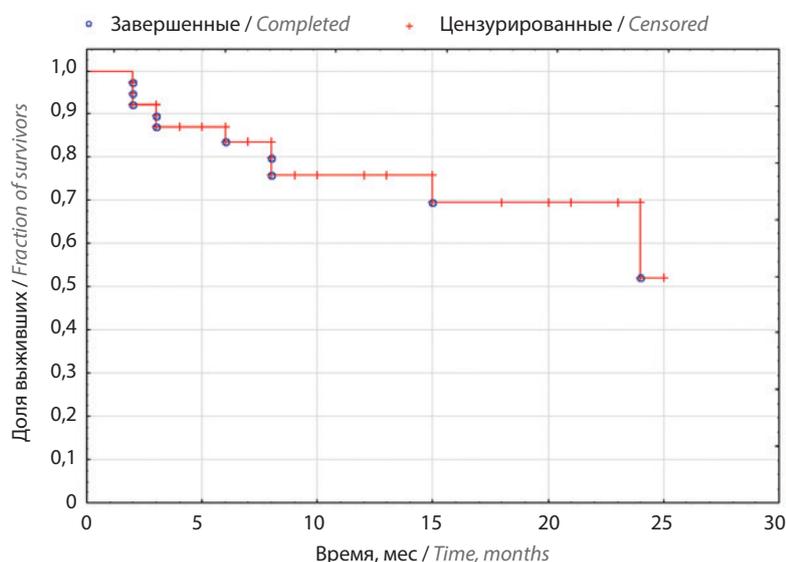


Рис. 2. Общая выживаемость, рассчитанная по методу Каплана–Майера
Fig. 2. Overall survival calculated per the Kaplan–Meier method

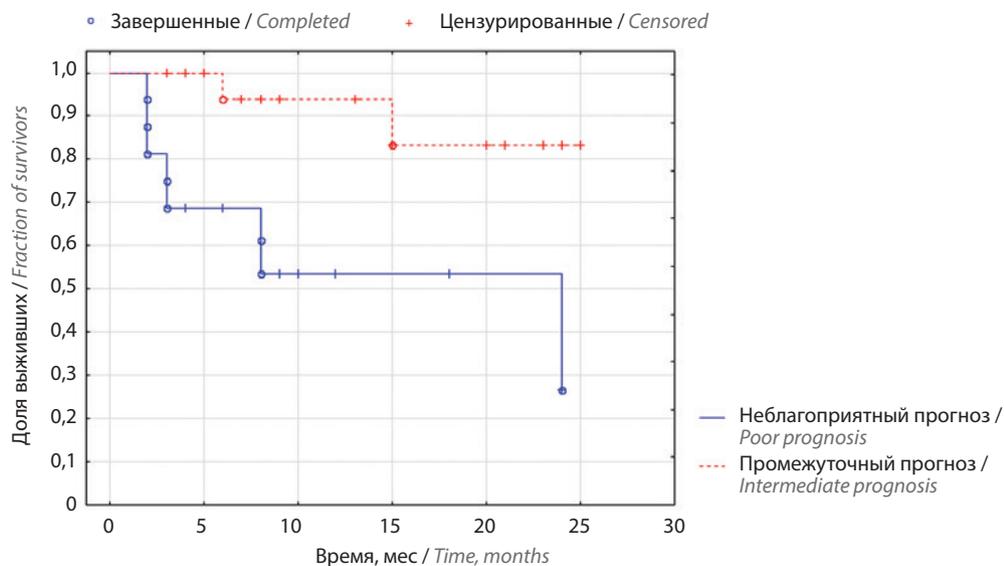


Рис. 3. Общая выживаемость в зависимости от группы прогноза по шкале IMDC
 Fig. 3. Overall survival depending on IMDC prognostic score

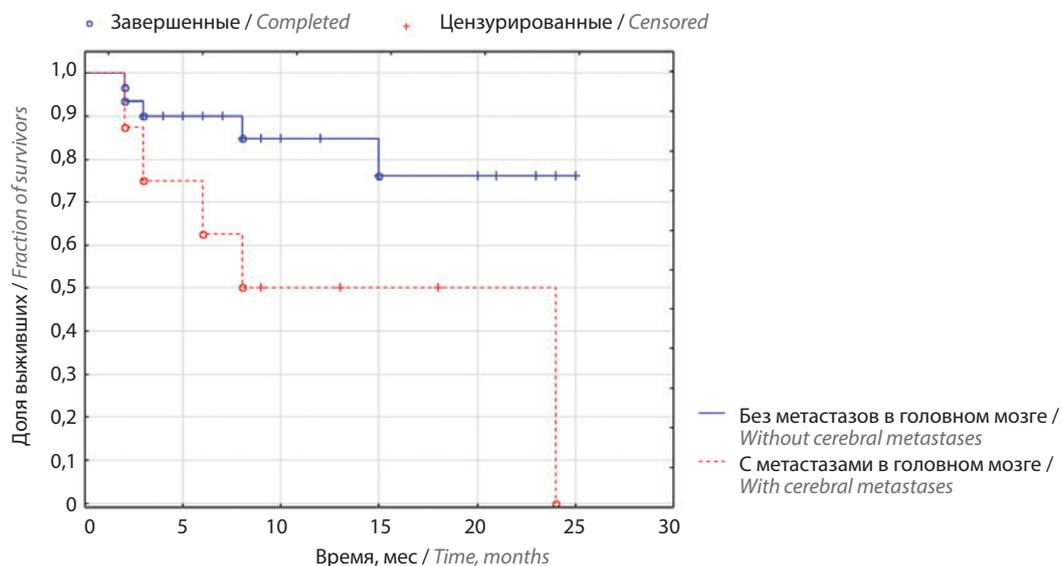


Рис. 4. Общая выживаемость в зависимости от наличия метастазов в головном мозге
 Fig. 4. Overall survival depending on presence of cerebral metastases

гепатит, снижение массы тела, увеличение степени тяжести хронической болезни почек, анемию – по 3 (7,9 %); боль, гипертермию, сахарный диабет 2-го типа – по 2 (5,3 %); дисфункцию тазовых органов, кандидоз влагалища и пищевода, надпочечниковую недостаточность, гипертиреоз, диарею и тошноту – по 1 (2,6 %). Среди НЯ III–IV степеней тяжести чаще всего диагностировали гепатит – у 3 (7,9 %); COVID-19 – у 2 (5,3 %);

отек головного мозга на фоне метастаза – у 1 (2,6 %); острую почечную недостаточность после COVID-19, потребовавшую сеанса гемодиализа, – у 1 (2,6 %), тромбоцитопению – у 1 (2,6 %), перелом ноги – у 1 (2,6 %) (табл. 4).

Перерыв в терапии комбинацией проводили 9 (23,7 %) пациентам: из-за иммуноопосредованного НЯ (гепатита III–IV степеней тяжести) – 3 (7,9 %), из-за

Таблица 4. Нежелательные явления и лабораторные отклонения на фоне терапии комбинацией ниволумаба и ипилимумаба у больных метастатическим почечно-клеточным раком

Table 4. Adverse events and laboratory test deviations during nivolumab and ipilimumab combination therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma

Нежелательное явление Adverse event	n (%)
I–II степеней тяжести Grade I–II	
Слабость Fatigue	10 (26,3)
Гипотиреоз Hypothyroidism	6 (15,8)
Сыпь Rash	6 (15,8)
COVID-19	5 (13,1)
Отсутствие аппетита Loss of appetite	3 (7,9)
Гепатит Hepatitis	3 (7,9)
Снижение массы тела Decreased body weight	3 (7,9)
Хроническая болезнь почек Chronic kidney disease	3 (7,9)
Анемия Anemia	3 (7,9)
Боль Pain	2 (5,3)
Гипертермия Hyperthermy	2 (5,3)
Сахарный диабет 2-го типа Type 2 diabetes	2 (5,3)
Дисфункция тазовых органов Pelvic organ dysfunction	1 (2,63)
Кандидоз влагалища и пищевода Vaginal and esophageal candidiasis	1 (2,63)
Надпочечниковая недостаточность Adrenal gland failure	1 (2,63)
Гипертиреоз Hyperthyroidism	1 (2,63)
Диарея Diarrhea	1 (2,63)
Тошнота Nausea	1 (2,63)
III–IV степеней тяжести Grade III–IV	
Гепатит Hepatitis	3 (7,9)
COVID-19	2 (5,3)
Отек головного мозга Cerebral edema	1 (2,63)
Острая почечная недостаточность после COVID-19 Acute kidney failure after COVID-19	1 (2,63)
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	1 (2,63)
Перелом ноги Leg fracture	1 (2,63)
Всего <i>Total</i>	9 (23,7)

COVID-19 – 3 (7,9 %), из-за острой почечной недостаточности после COVID-19, потребовавшей сеанса гемодиализа, – 1 (2,6 %), из-за тромбоцитопении – 1 (2,6 %), из-за перелома ноги – 1 (2,6 %). Полную отмену терапии из-за иммуноопосредованных НЯ, связанных с лечением, выполнили 3 (7,9 %) пациентам, которые в настоящее время находятся под наблюдением без прогрессирования. Госпитализация для коррекции проявлений токсичности потребовалась в 8 (21 %) случаях в связи с НЯ III–IV степеней тяжести.

Обсуждение

Эффективность комбинации иммуноонкологических препаратов ниволумаба и ипилимумаба у больных мПМКР доказана в нескольких рандомизированных клинических исследованиях. В регистрационном рандомизированном клиническом исследовании CheckMate 214, в общей сложности включившем 1096 пациентов, показатели эффективности 1-й линии терапии мПМКР у больных группы промежуточного и неблагоприятного прогноза были достоверно выше при комбинированной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом, чем при терапии сунитинибом ($p < 0,001$): ЧОО в группе комбинированной иммунотерапии составила 42 %, медиана ВВП – 11,6 мес, ОВ – 47 мес, что достоверно больше, чем в группе сунитиниба (27 %, 8,3 и 26,6 мес соответственно). Частота полных ответов в группе промежуточного и неблагоприятного прогноза составила 11 % против 2 %. Профиль безопасности комбинированной иммунотерапии в CheckMate 214 также был лучше в группе комбинации ниволумаба с ипилимумабом: частота НЯ III–IV степеней тяжести достигла 46 % против 63 % в группе сунитиниба, отмена терапии из-за НЯ потребовались 22 и 12 % пациентов соответственно [14, 19, 20].

Популяция наших пациентов отличалась от когорты больных в исследовании CheckMate 214 по демографическим показателям (доля женщин в нашем исследовании 44,7 % против 25,0 % в CheckMate 214), частоте удаления первичной опухоли, которая в CheckMate 214 была выше (82,0 %), чем в нашей группе (57,9 %). Распределение по группам прогноза IMDC также отличалось в пользу более неблагоприятного прогноза в нашей группе пациентов: 42,1 % против 17,0 %. В наше исследование включена большая доля больных с низким соматическим статусом (26,3 % против 0 %), более чем с 3 органами и системами с наличием метастазов (28,9 %), метастазами в головном мозге (21 % против 0 %), а также с наличием сопутствующих других первично-множественных опухолей (13,2 % против 0 %). Кроме этого, в наше исследование включена небольшая популяция больных с несветлоклеточными вариантами мПМКР (10,4 % против 0 %) [14].

Несмотря на то что наша группа пациентов сильно отличалась от группы больных в исследовании CheckMate 214 наличием более агрессивных опухолей с несветлоклеточными вариантами мПМКР, большой долей больных с метастазами в головном мозге (21 %), низкодифференцированными опухолями (42,1 %), ЧОО оказалась сопоставима с данными, полученными в CheckMate 214 (44,8 % против 42,0 %), но отличалась частотой регистрации полных ответов в большую сторону в CheckMate 214 (11 %), чем у больных нашей группы (5,3 %).

В нашей группе подтвержден приемлемый профиль безопасности по сравнению с группой комбинированной иммунотерапии в CheckMate 214, отмечена более низкая частота любых НЯ (81,6 % против 93,0 %), в том числе тяжелых (23,7 % против 46,0 %). Отмена терапии (3,1 % против 22 %), перерывы в лечении (27,1 % против 58,0 % отмены ниволумаба и 27,0 % отмены ипилимумаба) также требовались гораздо реже [14].

Одними из основных и важных отличий в нашем исследовании являются короткая медиана времени наблюдения (8 мес против 67,7 мес) и ретроспективный характер исследования. Несомненно, медианы ВВП и ОВ, достигнутые в нашей группе пациентов, были ниже (8 мес против 11 мес), что, вероятно, обусловлено несколькими факторами: от короткой медианы времени наблюдения до группы пациентов с заведомо более неблагоприятным соматическим статусом, низкодифференцированными опухолями, метастазами в головном мозге и другими несветлоклеточными вариантами мПМКР.

Наиболее близкая к нашей когорте пациентов, получивших ниволумаб в комбинации с ипилимумабом, была изучена в исследовании CheckMate 920. В целях оценки безопасности и эффективности двойной иммуноонкологической комбинации в группах пациентов с неудовлетворенной медицинской потребностью, которые традиционно не включаются в рандомизированные клинические исследования и, соответственно, имеют очень ограниченный перечень возможных опций терапии, было проведено исследование III–IV фазы CheckMate 920. В нем оценивали безопасность и эффективность терапии ниволумабом и ипилимумабом в когортах пациентов с несветлоклеточным мПМКР, метастазами в головном мозге и низким индексом Карновского (≤ 60 %), ранее не получавших лечения. Пациенты с несветлоклеточным мПМКР (с неклассифицируемым мПМКР – 42,3 %, с папиллярным мПМКР – 34,6 %, с хромофобным ПКР – 13,5 %, с другими вариантами несветлоклеточного ПКР – 9,6 %) изучались в когорте 2 исследования ($n = 50$). Минимальный период времени наблюдения составил 19 мес. ЧОО у всех пациентов составила 19,6 % (частота полных ответов – 4,3 %),

медиана ВБП – 3,7 мес, медиана ОВ – 21,2 мес, медиана длительности ответа не была достигнута. Медиана времени до ответа составила 2,8 мес. Частота НЯ III–IV степеней тяжести в этой группе – 36,5 %. Не было зафиксировано связанных с лечением смертей и новых, отличных от ранее доложенных, НЯ. В рамках исследования разрешали продолжить терапию ниволумабом и ипилимумабом при наличии подтвержденного факта прогрессирования в случае, если терапия хорошо переносилась. Таким образом, 12 из 50 пациентов получили терапию после прогрессирования на фоне лечения ниволумабом и ипилимумабом. В этой когорте пациентов медиана ВБП составила 16,6 мес.

В исследовании CheckMate 920 28 пациентов с метастазами в головном мозге, преимущественно группы промежуточного и неблагоприятного прогноза, получали ниволумаб и ипилимумаб в стандартных дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности. У большинства пациентов (93 %) выявили светлоклеточный ПКР, у 14 % – саркоматоидную дифференцировку в опухоли. ЧОО в этой когорте пациентов составила 29 %, медиана ВБП – 9 мес, медиана ОВ не была достигнута при минимальном периоде наблюдения 6,5 мес. Частота НЯ III–IV степеней тяжести составила 50 %. Не было отмечено связанных с лечением смертей в этой группе больных, как и новых, отличных от ранее доложенных, НЯ.

Когорта 3 ($n = 25$) была представлена пациентами с низким соматическим статусом по Карновскому (50–60 %). Неблагоприятный прогноз по шкале IMDC диагностировали у 68 % пациентов, у большинства из них верифицировали светлоклеточный мПКР (86 %), часть имели саркоматоидную дифференцировку. ЧОО составила 33,3 %, медиана ВБП – 4,6 мес, медиана ОВ – 15,6 мес. Медиана длительности ответа достигла 20,6 мес при медиане периода наблюдения 8,9 мес. Частота НЯ III–IV степеней тяжести в данной группе пациентов составила 44 %, смертей и новых сигналов по безопасности отмечено не было.

Заключение

За 3 года в основных подходах к терапии больных, ранее не получавших лечения, произошли значительные перемены, которые отчасти связаны с результатами исследования CheckMate 214, в котором были оценены эффективность и безопасность двойной иммуноонкологической комбинации ниволумаба и ипилимумаба. В этом исследовании продемонстрировано, что оценка группы прогноза не только имеет важное прогностическое значение, но и необходимо

для определения оптимальной тактики лечения. Сегодня большинство пациентов с мПКР, согласно современным рекомендациям, должны получать комбинированные варианты терапии, для группы промежуточного и неблагоприятного прогноза предпочтительными являются комбинация 2 иммуноонкологических препаратов ниволумаба и ипилимумаба или комбинация иммуноонкологического и таргетного препаратов.

Результаты нашего исследования подтвердили целесообразность и эффективность применения комбинации ниволумаба и ипилимумаба в 1-й линии терапии мПКР у неотобранных российских больных в рутинной практике. ЧОО составила 44,8 %, полный ответ зарегистрировали у 5,3 % больных, частичный – у 39,5 %, контроля над заболеванием удалось достичь у 84,3 % больных. Медиана ВБП и ОВ в настоящее время составила 8 мес, и 23 (60,5 %) пациента продолжают лечение. НЯ зарегистрировали у 81,6 % пациентов, в том числе III–IV степеней тяжести – у 23,7 %. Наибольшее количество НЯ были I–II степеней тяжести, среди которых чаще всего диагностировали слабость у 26,3 % больных, гипотиреоз и сыпь – у 15,8 %. Наиболее частым НЯ III–IV степеней тяжести явился гепатит у 7,9 % пациентов. Непереносимая токсичность послужила причиной для отмены комбинированной иммунотерапии только у 3 (7,9 %) пациентов, перерыва в лечении у 9 (23,7 %). При анализе влияния на ВБП различных прогностически значимых факторов согласно регрессионному анализу Кокса выявлено достоверное влияние саркоматоидного компонента в опухоли, количества неблагоприятных факторов по шкале IMDC, наилучшего ответа по критериям RECIST 1.1; на ОВ – саркоматоидного компонента в опухоли, суммы измеряемых очагов, количества неблагоприятных факторов по шкале IMDC, наилучшего ответа по критериям RECIST 1.1 и наличия симптомных метастазов в головном мозге.

При сопоставлении данных наблюдательной программы с результатами регистрационного исследования отмечаются более низкие ВБП и ОВ, сопоставимая ЧОО и лучшая переносимость терапии у неотобранных больных, получающих лечение в широкой клинической практике. Несомненно, медианы ВБП и ОВ, достигнутые в нашей группе пациентов, были ниже (8 мес против 11 мес в исследовании CheckMate 214), что, вероятно, обусловлено несколькими факторами: от короткой медианы времени наблюдения до группы пациентов с заведомо более неблагоприятным соматическим статусом, низкодифференцированными опухолями, метастазами в головном мозге и другими несветлоклеточными вариантами мПКР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GLOBOCAN: cancer incidence and mortality worldwide in 2020. Available at: <http://gco.iarc.fr/>.
- Злокачественные новообразования в России в 2019 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, 2020. 214 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 214 p. (In Russ.)].
- Клинические рекомендации Минздрава России «Рак паренхимы почки». 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/10_2. [Ministry of Health of Russia Clinical Guidelines “Carcinoma of the renal parenchyma”. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/10_2. (In Russ.)].
- Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России «Рак паренхимы почки». 2020. Доступно по: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines>. [Association of Oncologists of Russia Clinical Guidelines “Carcinoma of the renal parenchyma”. 2020. Available at: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines>. (In Russ.)].
- National Comprehensive Cancer Network, Inc. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Kidney Cancer, version 2.2022. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1440>.
- Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(5):706–20. DOI: 10.1093/annonc/mdz056.
- Bedke J., Albiges L., Capitanio U. et al. The 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibitor-based Combination Therapies for Treatment-naïve Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma Are Standard of Care. *Eur Urol* 2021;80(4):393–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.04.042.
- Rini B.I., Plimack E.R., 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 E.R., 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.
- Rini B.I., Plimack E.R., 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(15_suppl):4500.
- Choueiri T.K., Motzer R.J., Rini B.I. et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: First-line avelumab plus axitinib *versus* sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2020;31(8):1030–1039. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.010.
- Apolo A.B., Powles T., Burotto M. et al. Nivolumab plus cabozantinib (N + C) *versus* sunitinib (S) for advanced renal cell carcinoma (aRCC): outcomes by baseline disease characteristics in the phase 3 CheckMate 9ER trial. *J Clin Oncol* 2021;39(15_suppl):4553.
- Motzer R., Alekseev B., Rha S.Y. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(14):1289–300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716.
- Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F. 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 N.M., 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.
- Motzer R., Tannir N., McDermott D. et al. Conditional survival and 5-year follow-up in CheckMate 214: first-line nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib in advanced renal cell carcinoma. Presented at: European Society for Medical Oncology Congress, September 16–21, 2021; virtual. Abstract 661P.
- Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- Tykodi S.S., Gordan L.N., Alter R.S. et al. Nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC): safety and efficacy from CheckMate 920. *J Clin Oncol* 2021;39(6_suppl):309.
- Emamekhoo H., Olsen M.R., Carthon B.C. et al. Safety and efficacy outcomes with nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced renal cell carcinoma and brain metastases: results from the CheckMate 920 trial. *J Clin Oncol* 2021;39(15_suppl):4515.

Вклад авторов

А.С. Калпинский: написание текста статьи, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;
И.В. Мыслевцев, А.Н. Андрианов, К.М. Нюшко, М.П. Головащенко, Н.В. Воробьев, Я.Л. Черткова, И.Х. Ширукова, Е.Ю. Усанова: получение данных для анализа;

Б.Я. Алексеев: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.S. Kalpinskiy: article writing, obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme;
I.V. Myslevtsev, A.N. Andrianov, K.M. Nyushko, M.P. Golovashchenko, N.V. Vorobiev, Ya.L. Chertkova, I.Kh. Shirukova, E.Yu. Usanova: obtaining data for analysis;

B.Ya. Alekseev: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Калпинский / A.S. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>

И.В. Мыслевцев / I.V. Myslevtsev: <https://orcid.org/0000-0002-6821-1432>

А.Н. Андрианов / A.N. Andrianov: <https://orcid.org/0000-0002-9298-7521>

К.М. Нюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

М.П. Головашенко / M.P. Golovashchenko: <https://orcid.org/0000-0001-7719-9976>

Н.В. Воробьев / N.V. Vorobiev: <https://orcid.org/0000-0003-2040-0493>

Я.Л. Черткова / Ya.L. Chertkova: <https://orcid.org/0000-0002-1278-7395>

И.Х. Ширукова / I.Kh. Shirukova: <https://orcid.org/0000-0003-4034-8266>

Е.Ю. Усанова / E.Yu. Usanova: <https://orcid.org/0000-0003-1541-7119>

Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.