

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-032>

Авелумаб в комбинации с акситинибом и ниволумаб в комбинации с ипилимумабом в первой линии терапии метастатического почечно-клеточного рака: ретроспективное когортное исследование реальной практики

И.В. Тимофеев¹, О.В. Бакланова², В.А. Чубенко³, А.С. Калпинский⁴, С.З. Сафина⁵, А.А. Лебединец⁶, В.В. Петкау⁷, А.С. Ольшанская⁸, И.В. Мыслевцев⁹, Р.А. Зуков¹⁰

¹ АНО «Бюро по изучению рака»; Россия, 109147 Москва, пер. Маяковского, 2;

² ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; Россия, 664035 Иркутск, ул. Фрунзе, 32;

³ ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68А, лит. А;

⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

⁵ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала»; Россия, 420029 Казань, Сибирский тракт ул., 29;

⁶ ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, Выборгский район, пр. Луначарского, 45/2, лит. А;

⁷ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;

⁸ Онкологический центр №1 «Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

⁹ «АНО ЦКБ Святителя Алексия»; Россия, 119071 Москва, Ленинский проспект, 27;

¹⁰ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Контакты: Илья Валерьевич Тимофеев tsimafeyeu@gmail.com

Предварительные данные исследования были представлены в качестве постерного доклада на Международном симпозиуме по раку почки (IKCS 2024) в Луисвилле (США) 08 ноября 2024 г.

Введение: Комбинации на основе ингибиторов контрольных точек, такие как ниволумаб-ипилимумаб (Ниво-Ипи) и авелумаб-акситиниб (Аве-Акси), являются стандартом терапии первой линии метастатического светлоклеточного почечно-клеточного рака (мПКР). Сведения о сравнительной эффективности и безопасности этих режимов в реальной практике ограничены.

Методы: В ретроспективное когортное исследование были включены 102 пациента с мПКР и промежуточным / неблагоприятным прогнозом, получивших терапию Ниво-Ипи (n = 51) или Аве-Акси (n = 51) с 2018 по 2023 годы. Когорты были сопоставлены по исходным характеристикам, включая риск по IMDC и сопутствующие заболевания. Первичными конечными точками были частота нежелательных явлений, связанных с лечением (НЯ), а также медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП). Вторичные конечные точки включали частоту объективных ответов (ЧОО) и медиану общей выживаемости (ОВ).

Результаты: Основные характеристики были сбалансированы между когортами. Медиана возраста в общей популяции составила 63,4 года, 76% включенных пациентов были мужчинами, в 61% случаев описывались хронические заболевания сердечно-сосудистой системы. Частота всех НЯ была похожей в когортах Ниво-Ипи и Аве-Акси (62,7% и 68,6% соответственно), также как НЯ ≥ 3 степени (11,7% и 17,6%). При медиане времени наблюдения 22,6 месяца в когорте Аве-Акси медиана ВБП была достоверно лучше по сравнению с двойной иммунотерапией (15,0 и 9,7 месяцев; $P < 0,001$); ЧОО в абсолютных цифрах была в пользу иммунотаргетной терапии (37,5% и 29,4%; $P > 0,05$). Медиана ОВ не достигнута ни в одной из когорт.

Выводы: Комбинации Ниво-Ипи и Аве-Акси являются эффективными и хорошо переносимыми в реальной практике у пациентов с мПКР и промежуточным/неблагоприятным прогнозом. Терапия Аве-Акси была ассоциирована со значимым увеличением ВБП и абсолютной ЧОО по сравнению с Ниво-Ипи.

Ключевые слова: авелумаб и акситиниб, ниволумаб и ипилимумаб, сравнение комбинаций, метастатический почечно-клеточный рак

Для цитирования: Тимофеев И.В., Бакланова О.В., Чубенко В.А. и соавт. Авелумаб в комбинации с акситинибом и ниволумаб в комбинации с ипилимумабом в первой линии терапии метастатического почечно-клеточного рака: ретроспективное когортное исследование реальной практики. Злокачественные опухоли 2024;14(4):9–17. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-032>

Avelumab in combination with axitinib and nivolumab in combination with ipilimumab in the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a real-world retrospective cohort study

I. V. Tsimafeyeu¹, O. V. Baklanova², V. A. Chubenko³, A. S. Kalpinskiy⁴, S. Z. Safina⁵, A. A. Lebedinets⁶, V. V. Petkau⁷, A. S. Olshanskaya⁸, I. V. Myslevtsev⁹, R. A. Zukov¹⁰

¹ Bureau for Cancer Research; 2 Mayakovskogo Pereulok, Moscow 109147, Russia;

² Irkutsk Regional Cancer Center; 32 Frunze St., Irkutsk 664035, Russia;

³ N. P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological); lit. A, 68A Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁴ P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 32nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia;

⁵ Prof. M. Z. Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirskiy Trakt, Kazan, Republic of Tatarstan 420029, Russia;

⁶ Leningrad Regional Clinical Hospital; Lit. A, Build. 1, 45 Prospekt Lunacharskogo, Saint Petersburg 194291, Russia;

⁷ Ural State Medical University; 3 Repina St., Ekaterinburg 620028, Russia;

⁸ Oncology Center No. 1 of the City Clinical Hospital named after S. S. Yudin of the Moscow Department of Health; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

⁹ St. Alexei Central Clinical Hospital; 27 Leninskii Prospekt, Moscow 119071, Russia;

¹⁰ V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Contacts: Ilya Valerevich Tsimafeyeu tsimafeyeu@gmail.com

Background: Immunotherapy-based regimens, such as nivolumab plus ipilimumab (Nivo-Ipi) and avelumab plus axitinib (Ave-Axi), are standard first-line treatments for metastatic clear-cell renal cell carcinoma (mRCC) with intermediate or poor IMDC risk. Comparative real-world evidence for these regimens remains limited.

Methods: This retrospective cohort study included 102 patients with mRCC treated with Nivo-Ipi (n = 51) or Ave-Axi (n = 51) from 2018 to 2023. Propensity score matching was used to balance baseline characteristics, including IMDC risk and comorbidities. Primary endpoints were the rate of treatment-related adverse events (TRAEs) and progression-free survival (PFS). Secondary endpoints included objective response rate (ORR) and overall survival (OS).

Results: Patient characteristics were balanced across cohorts, with a median age of 63.4 years, 76 % male, and 61 % having chronic cardiovascular diseases. The rate of any grade TRAEs was similar between Nivo-Ipi and Ave-Axi (62.7 % vs. 68.6 %, respectively), as was the rate of grade ≥ 3 TRAEs (11.7 % vs. 17.6 %). Patients treated with Ave-Axi had a significantly extended PFS (15.0 vs 9.7 months; $p < 0.001$) and a numerically higher ORR (37.5 % vs 29.4 %; $P > 0.05$). The median OS was not reached.

Conclusions: Nivo-Ipi and Ave-Axi are effective and well-tolerated first-line therapies for mRCC in real-world settings. Ave-Axi was associated with a significantly longer PFS and a numerically higher ORR compared to Nivo-Ipi.

Keywords: avelumab and axitinib, nivolumab and ipilimumab, comparison, metastatic renal cell carcinoma

For citation: Tsimafeyeu I.V., Baklanova O.V., Chubenko V.A., et al. Avelumab in combination with axitinib and nivolumab in combination with ipilimumab in the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a real-world retrospective cohort study. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors 2024;14(4):9–17 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-032>

ВВЕДЕНИЕ

За последние 15 лет абсолютное число больных раком почки в России увеличилось на 33 %, и прогноз по этому показателю на следующие 15 лет представляется негативным [1–3]. Можно предположить, что количество пациентов с метастатическим процессом также пропорционально

увеличивается, а это, в свою очередь, отразится на показателях общей выживаемости (ОВ) [4]. В исследованиях реальной практики RENSUR5 и RENSUR3 анализировались результаты ОВ более 1000 пациентов с впервые выявленным метастатическим светлоклеточным почечно-клеточным раком (мПКР) в России и странах СНГ, получавших лекарственное лечение в 2010–2016 годах [5,6]. К сожа-

лению, медиана ОВ составила только 12 месяцев, а 5-летняя ОВ — 8,2–16,2% [7,8]. В это время использовались цитокины и монотерапия таргетными препаратами [9].

С тех пор первая линия терапии мПКР претерпела значимые изменения, в российские клинические рекомендации вошли комбинации на основе иммунотерапии и таргетной терапии [10]. Одними из первых изучавшихся комбинаций были двойная иммунотерапия на основе ниволумаба и ипилимумаба преимущественно у пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозом и иммунотаргетная терапия авелумабом и акситинибом в популяции пациентов, обогащённой экспрессией PD-L1, вне зависимости от группы риска [11,12]. Обе комбинации в сравнении с «золотым» стандартом — сунитинибом — продемонстрировали впечатляющие результаты выживаемости без прогрессирования (ВБП), медиана которой превысила один год. Также было отмечено значимое повышение частоты объективных ответов, а медианы ОВ приблизились к 4 годам [13,14].

Прямого сравнения комбинаций между собой не проводилось. Целью настоящего когортного исследования реальной практики было сравнение безопасности и эффективности ниволумаба/ипилимумаба и авелумаба/акситиниба в сопоставимых когортах пациентов с мПКР, не получавших ранее терапию и имеющих промежуточный и неблагоприятный прогноз согласно критериям Международного консорциума по мПКР (IMDC).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

В исследование были включены взрослые пациенты (≥ 18 лет) с диагнозом мПКР с гистологически подтвержденным светлоклеточным раком, отнесенные к группе промежуточного или неблагоприятного прогноза в соответствии с критериями IMDC, с адекватной исходной функцией органов и любым статусом по шкале Восточной Кооперированной Онкологической Группы (ECOG). Главными критериями исключения были несветлоклеточный компонент в опухоли, предшествующая системная терапия как по поводу мПКР, так и в адъювантном режиме, или неполные клинические данные относительно результатов лечения и нежелательных явлений.

Этическое одобрение проведенного лечения в рамках реальной практики было получено от всех участвующих учреждений, и исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации. В связи с ретроспективным характером необходимость информированного согласия от каждого пациента была отменена. Собранные данные из центров были полностью обезличены.

Дизайн исследования и лечение

Это исследование представляло собой ретроспективный, наблюдательный когортный анализ, проведенный для

сравнительной оценки безопасности и эффективности терапии первой линии у пациентов с мПКР. Данные были собраны из нескольких центров в период с января 2018 года по декабрь 2023 года.

Пациенты в группе ниволумаба-ипилимумаба получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг плюс ипилимумаб в дозе 1 мг/кг каждые 3 недели, суммарно четыре дозы, после чего проводилась поддерживающая терапия ниволумабом. С регистрацией нового режима доза ниволумаба была унифицирована как 240 мг каждые 2 недели.

Пациенты в группе авелумаба-акситиниба получали авелумаб в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели плюс акситиниб в дозе 5 мг два раза в день. С регистрацией нового режима доза авелумаба была унифицирована как 800 мг каждые 2 недели.

Корректировка дозы иммунных препаратов не проводилась в обеих группах; модификация дозы акситиниба проводилась по необходимости в соответствии с протоколами лечения по усмотрению лечащего врача. В анализ были включены все пациенты, которые получили хотя бы одну дозу ингибитора контрольных точек.

Исходные характеристики, включая демографические данные, классификацию риска IMDC, сопутствующие заболевания (с акцентом на сердечно-сосудистые заболевания) и статус предшествующей нефрэктомии, были извлечены из медицинских карт. Подробности лечения, включая даты начала, дозы, модификации и причины прекращения лечения, также фиксировались в исследовании. Оценка эффективности проводилась по адаптированным в практике критериям RECIST, используемым в анализе для определения частоты объективных ответов и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Нежелательные явления, связанные с лечением (НЯ), собирались из электронных историй болезни и классифицировались по степени тяжести по критериям CTCAE.

Для обеспечения соответствия по исходным характеристикам когорты были сбалансированы с использованием сопоставления баллов на основе классификации риска IMDC, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, возраста и исходного статуса ECOG. Пациенты были сопоставлены в соотношении 1:1, где это было возможно, чтобы минимизировать потенциальное смешение.

Конечные точки и статистический анализ

Первичными конечными точками были оценка частоты и тяжести НЯ, связанных с лечением, а также оценка ВБП, определяемой как время от начала лечения до радиологического или клинического прогрессирования заболевания или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше. Вторичные точки включали частоту объективных ответов, определяемую как долю пациентов, достигших полного или частичного ответа, и ОВ, оцениваемую как время от начала лечения до смерти от любой причины.

Описательная статистика суммировала демографические данные пациентов, исходные характеристики, частоту ответов и НЯ. Непрерывные переменные сравнивались

с использованием t-тестов или U-теста Манна–Уитни, а категориальные переменные анализировались с использованием критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера. Анализ выживаемости по методу Каплана–Майера проводился для оценки и сравнения ВБП и ОВ. Коэффициенты риска (HR) с 95% доверительными интервалами (ДИ) оценивались с использованием моделей пропорциональных рисков Кокса. Все статистические анализы проводились с использованием программы IBM SPSS Statistics Base v. 22.0, при этом двустороннее значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в анализ включили 102 больных, 51 из которых получали ниволумаб плюс ипилимумаб и 51 — авелумаб плюс акситиниб. Исходные характеристики между когортами были сбалансированы по выбранным показателям сопоставления. Различия между когортами включали несколько более молодой возраст в группе авелумаба-акситиниба (61,0 года) по сравнению с группой двойной иммунотерапии (64,9 года). Кроме того, частота метастазов в костях и печени соответственно оказалась несколько выше в когорте иммунотаргетной терапии (25,5% и 16%) по сравнению с когортой ниволумаба-ипилимумаба (15,7% и 22%). Эти различия были незначимыми ($P > 0,05$) и не оказали существенного влияния на сопоставимость групп.

Таблица 1. Характеристики пациентов

Table 1. Patient characteristics

	Ниволумаб-ипилимумаб N = 51	Авелумаб-акситиниб N = 51
Возраст (годы), медиана (разброс)	64,9 (44–81)	61,0 (39–72)
Пол, n (%)		
Мужчины	39 (76,5)	39 (76,5)
Женщины	12 (23,5)	12 (23,5)
Хронические сердечно-сосудистые болезни, n (%)	34 (67)	28 (55)
ECOG PS, n (%)		
0–1	34 (66,7)	36 (70,6)
≥ 2	17 (33,3)	15 (29,4)
IMDC прогноз, n (%)		
Промежуточный	32 (62,7)	35 (68,6)
Неблагоприятный	19 (37,3)	16 (31,2)
Светлоклеточный ПКР, n (%)	51 (100)	51 (100)
Локализация метастазов, n (%)		
Легкие	40 (78)	36 (71)
Лимфатические узлы	27 (53)	23 (45)
Кости	8 (16)	13 (26)
Печень	8 (16)	11 (22)
Надпочечники	5 (10)	7 (14)
Головной мозг	–	1 (2)
≥ 2 органов с метастазами, n (%)	12 (24)	31 (61)
Нефрэктомия в анамнезе, n (%)	37 (73)	40 (78)

Таблица 1 обобщает характеристики пациентов. В общей популяции медиана возраста на момент постановки диагноза мПКР составила 63,4 года (разброс 41–79), 76% пациентов были мужчинами. У 61% пациентов имелись хронические сердечно-сосудистые заболевания; 75% больных ранее перенесли нефрэктомию. Большинство пациентов (59%) относились к группе промежуточного риска по критериям IMDC, у 42% присутствовали метастатические очаги в двух или более органах.

Частота всех НЯ, связанных с лечением, составила 62,7% и 68,6% в когортах ниволумаба-ипилимумаба и авелумаба-акситиниба соответственно (рис. 1). НЯ 3 степени и выше были зарегистрированы у 11,7% пациентов, получавших двойную иммунотерапию, и у 17,6% пациентов, получавших иммунотаргетную терапию. Статистически значимые различия между когортами по этому показателю не отмечались ($P > 0,05$). Пациенты с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями переносили лечение удовлетворительно, за исключением полной отмены акситиниба в одном случае, связанным с гипертоническим кризом. Акситиниб также отменялся еще у одного пациента из-за неконтролируемой диареи. В первой когорте терапия ниволумабом и ипилимумабом прекратилась в 4 (7,8%) случаях, связанных с пневмонитом ($n = 3$) и выраженной дерматологической токсичностью ($n = 1$). Во второй когорте авелумаб был отменен у двух (3,9%) пациентов из-за инфузионной реакции ($n = 1$) и иммунного колита ($n = 1$). Во всех случаях использовались кортикостероиды согласно рекомендациям, однако возобновления иммунотерапии не произошло; монотерапия акситинибом была продолжена. Эти результаты свидетельствуют о схожем в целом профиле безопасности для обоих режимов лечения в реальной практике. Сопоставимые показатели как общих, так и тяжелых НЯ указывают на то, что обе терапевтические стратегии были переносимы даже у пациентов с наличием сопутствующих заболеваний.

Медиана ВБП составила 9,7 месяцев (95% ДИ 9,0–10,6) в когорте ниволумаба-ипилимумаба и 15,0 месяцев (95% ДИ 11,3–18,7) в когорте авелумаба-акситиниба. Использование иммунотаргетной терапии достоверно снижало риск прогрессирования болезни ($HR = 0,69$, $P < 0,001$). Однолетняя ВБП в соответствующих когортах была 33,3% и 58,8%. Рисунок 2 отражает кривые ВБП по методу Каплана–Майера. При медиане наблюдения 22,6 месяца медиана ОВ оказалась не достигнутой ни в общей популя-



Рисунок 1. Профиль безопасности ниволумаба-ипилимумаба и авелумаба-акситиниба

Figure 1. Safety profile of nivolumab-ipilimumab and avelumab-axitinib

ции, ни в отдельных группах; наблюдение за пациентами продолжается.

Частота объективных ответов в абсолютных цифрах, но не статистически ($P > 0,05$), была выше в группе авелумаба-акситиниба и составила 37,5% по сравнению с 29,4% в группе ниволумаба-ипилимумаба. Полные ответы в этих когортах зафиксированы в 5,9% и 3,9% случаев (рис. 3). Частота контроля над болезнью была достигнута в 84,3% на иммунотаргетной терапии и в 66,7% случаев на двойной иммунотерапии, следовательно, число случаев прогрессирования болезни было меньше в когорте авелумаба-акситиниба. Медиана длительности ответа не была достигнута в обеих когортах.

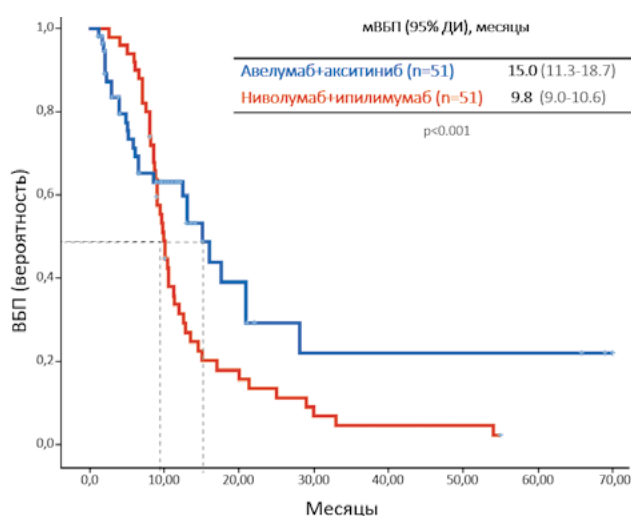


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования в когортах. Метод Каплана–Майера

Figure 2. Progression-free survival in cohorts. Kaplan – Meier method

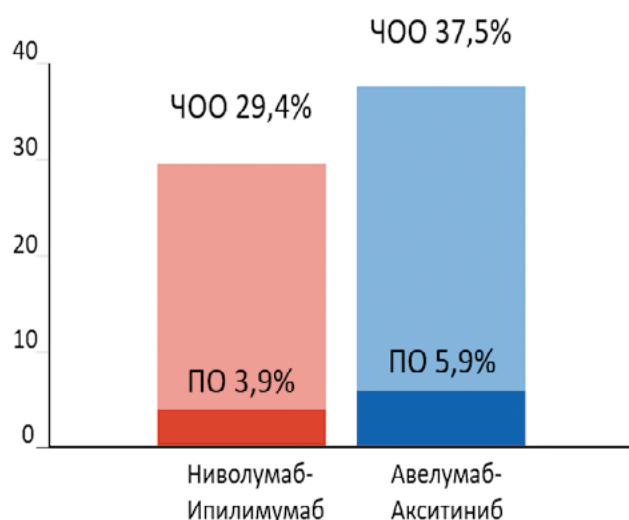


Рисунок 3. Частота объективных ответов в исследовании

Figure 3. Objective response rate in the study

ОБСУЖДЕНИЕ

Дискуссия о выборе режимов первой линии терапии мПКР ведется давно [15]. Некоторые авторы подчеркивают преимущества двойной иммунотерапии, заключающиеся, главным образом, в хорошей переносимости и, в случае достижения ответа, увеличении общей выживаемости. Другие эксперты считают применение иммунотаргетной терапии более целесообразным, как более универсальной, особенно в группах пациентов с большой опухолевой нагрузкой, неблагоприятной локализацией метастазов (кости, печень, поджелудочная железа) или когда требуется быстрый ответ на лечение. В этой статье представлен ретроспективный сравнительный анализ безопасности и эффективности использования комбинаций ниволумаба-ипилимумаба и авелумаба-акситиниба в качестве первой линии терапии у пациентов со светлоклеточным мПКР и промежуточным или высоким риском по IMDC. Полученные результаты демонстрируют сопоставимые исходы между этими режимами с точки зрения частоты НЯ, связанных с лечением, и лучшие результаты по ВБП в когорте иммунотаргетной терапии, что подтверждает клиническую ценность для этой группы пациентов.

Так, общая частота НЯ и серьезных НЯ (степень ≥ 3) была похожей между группами, составляя 62,7% и 11,7% для пациентов, получавших ниволумаб-ипилимумаб, и 68,6% и 17,6% для пациентов, получавших авелумаб-акситиниб, соответственно. Эти показатели оказались позитивнее данных ключевых проспективных клинических исследований, таких как CheckMate 214 и JAVELIN Renal 101, в которых частота всех и серьезных НЯ были соответственно 93% и 46% в группе двойной иммунотерапии [16] и 99,5% и 71,2% в группе иммунотаргетной терапии [17].

В исследованиях же реальной практики, например, в Японии и Великобритании, частота серьезных НЯ при использовании авелумаба-акситиниба составила 17,1% и 13%, что сопоставимо с 17,6%, отмеченными в нашем исследовании, подтверждая безопасность данного режима как в контролируемых условиях, так и в реальной клинической практике [18,19]. Кроме того, британское многоцентровое исследование продемонстрировало схожий профиль безопасности авелумаба-акситиниба, при этом наиболее частыми НЯ в нём были диарея, усталость и мукозит. В другом японском исследовании, изучающем реальную безопасность ниволумаба-ипилимумаба, отмечалась более высокая частота серьезных НЯ, чем в нашем исследовании (45%), однако в него было включено меньше пациентов [20]. Более крупное канадское исследование реальной практики оценило безопасность двойной иммунотерапии у более молодых и пожилых пациентов, не выявив различий по частоте НЯ, которая была похожа на российские данные — в среднем 22% [21]. Важно отметить, что в нашем анализе прекращение терапии ингибиторами иммунных контрольных точек из-за токсичности являлось редким событием, что подчеркивает их удовлетворительную переносимость.

Результаты эффективности также были сопоставимы с ранее полученными данными в проспективных и ретроспективных исследованиях, между тем, достоверное преимущество по показателю длительности контроля над болезнью отмечалось в когорте авелумаба-акситиниба по сравнению с ниволумабом-ипилимумабом. В нашем исследовании показатели медианы ВБП составили 15,0 и 9,7 месяцев соответственно. В проспективных исследованиях JAVELIN Renal 101 и CheckMate 214 в группах промежуточного- неблагоприятного прогноза они были 11,1 и 11,2 месяца [22,23].

Надежность результатов сравнения подтверждается сбалансированными исходными характеристиками по группам прогноза IMDC, достигнутыми с помощью метода сопоставления по оценке склонности. Другие исследования реальной практики подтверждают полученные цифры, демонстрируя разброс медианы ВБП для авелумаба-акситиниба 13,5–15,3 месяца [18,19] и 5,8–17,1 месяца для ниволумаба-ипилимумаба [21,24–26]. В таблице 2 сведены результаты ВБП в исследованиях реальной практики. Что касается частоты объективных ответов в нашем анализе, в целом, она оказалась несколько ниже, чем в регистрационных исследованиях для авелумаба-акситиниба (37,5% по сравнению с 59,3% [14]) и ниволумаба-ипилимумаба (29,4% по сравнению с 41,9% [23]). Однако стоит принять во внимание более сложную когорту пациентов в реальной практике, не включающих группу благоприятного прогноза, и меньший период наблюдения.

Данное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, ретроспективный дизайн сопряжен с потенциальными рисками. Во-вторых, между когортами были некоторые отличия по исходным характеристикам (например, большее количество пациентов с метастазами в печени и костях в группе авелумаба-акситиниба). В-третьих, отсутствие тестирования на экспрессию PD-L1, как биомаркера ответа на ингибиторы иммунных контрольных точек, ограничивает возможность стратификации пациентов по вероятному эффекту, что могло бы предоставить дополнительные данные для сопоставления когорт. И, наконец, отсутствие данных по ОВ из-за ограниченного периода наблюдения затрудняет оценку долгосрочных исходов.

Таким образом, данное исследование демонстрирует, что современные комбинации первой линии терапии мПКР являются эффективным и хорошо переносимым лечением у пациентов с промежуточным или неблагоприятным прогнозом в реальной российской практике.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023.275 с.
Malignant tumors in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023.275 p (In Russ.)

2. Tsimafeyu I, Aksel E. Renal Cell Carcinoma in the Russian Federation in 2008. Malign Tumours 2010;1:1–4

Таблица 2. Выживаемость без прогрессирования в исследованиях реальной практики

Table 2. Progression-free survival in real-world studies

Комбинация (число пациентов в исследовании, страна)	ВБП, медиана, месяцы	Источник
Ниволумаб + ипилимумаб (N = 188, США)	11,1	Geynisman, ESMO 2022 [24]
Ниволумаб + ипилимумаб (N = 193, США)	17,1	Doshi, ASCO Quality Care Symposium 2021 [25]
Ниволумаб + ипилимумаб (N = 186, США)	9,8	Shah, IKCS 2022 [26]
Ниволумаб + ипилимумаб (N = 378, Канада)	5,8–9,6	Beltran-Bless, GU ASCO 2024 [21]
Ниволумаб + ипилимумаб (N = 51, Россия)	9,7	Данное исследование
Авелумаб + акситиниб, (N = 130, Великобритания)	13,5	Nathan, GU ASCO 2024 [19]
Авелумаб + акситиниб, (N = 48, Япония)	15,3	Ishihara, Jpn J Clin Oncol. 2024 [18]
Авелумаб + акситиниб, (N = 150, Япония)	17,1	Kato, Int J Clin Oncol. 2024 [27]
Авелумаб + акситиниб, (N = 125, Россия)	14,9	Chubenko, ASCO Breakthrough 2024 [28,29]
Авелумаб + акситиниб, (N = 51, Россия)	15,0	Данное исследование

При сопоставимости частоты НЯ иммунотаргетная терапия приводила к более длительному периоду контроля над болезнью по сравнению с двойной иммунотерапией. Будущие исследования должны быть спланированы для сравнения эффективности и безопасности новых режимов иммунотерапии проспективно, с включением большего количества пациентов, а также необходимо сосредоточиться на уточнении критериев включения и выявлении прогностических биомаркеров, чтобы оптимизировать выбор каждой комбинации для соответствующего режима.

3. Tsimafeyeu I, Rahib L. The future landscape of cancer incidence and mortality until 2036 in the Russian Federation. *J Clin Oncol* 2022;40(16_suppl):e22518-e22518. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e22518
4. Sharp E., Guduru A., May A.M., et al. The distribution of metastatic renal cell carcinoma by presenting tumor stage in the modern era. *Clin Genitourin Cancer* 2022;20(4):e296-e302. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2022.03.001>
5. Tsimafeyeu I., Shatkovskaya O., Krasny S., et al. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma in Russia, Kazakhstan, and Belarus: a report from the RENSUR3 registry. *Cancer Rep (Hoboken)* 2021;4(3):e1331. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1331>
6. Tsimafeyeu I., Zolotareva T., Varlamov S., et al. Five-year Survival of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Russian Federation: Results From the RENSUR5 Registry. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(6):e1069-e1072. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.07.017>
7. Сафина С.З., Варламов С.А., Снеговой А.В. и соавт. Пятилетняя общая выживаемость больных метастатическим раком почки, получавших эверолимус при прогрессировании на фоне лечения бевацизумабом: проспективное многоцентровое исследование CRAD001LRU02T. *Онкоурология* 2017;13(4):40–44. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-4-40-44>.
Safina S.Z., Varlamov S.A., Snegovoy A.V., et al. Five-year overall survival of metastatic renal cell carcinoma patients treated with everolimus after progression on bevacizumab: a prospective multicenter study CRAD001LRU02T. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(4):40–44 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-4-40-44>
8. Тимофеев И.В., Варламов И.С., Петкау В.В. и соавт. Продолжительность жизни больных метастатическим почечно-клеточным раком в Российской Федерации: результаты многоцентрового регистрового исследования RENSUR3. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(2):45–52. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-2-45-52>.
Tsimafeyeu I.V., Varlamov I.S., Petkau V.V., et al. Life expectancy in patients with metastatic renal cell carcinoma in the Russian Federation: results of the RENSUR3 multicenter registry study. *Malignant tumours*. 2019;9(2):45–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-2-45-52>
9. Tsimafeyeu I. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma with favorable risk: be aware of PD-L1 expression. *Med Sci (Basel)* 2024;12(3):48. <https://doi.org/10.3390/medsci12030048>
10. Волкова М.И., Носов Д.А., Алексеев Б.Я. и соавт. Почечноклеточный рак. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. *Злокачественные опухоли* 2024;14(3s2):207–220. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-08>.
Volkova M.I., Nosov D.A., Alekseev B.Ya., et al. Renal cell carcinoma. Practical recommendations RUSSCO, part 1.2. *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2024;14(3s2):207–220 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-08>
11. Тимофеев И.В. Ниволумаб: 5 лет со дня международной регистрации иммунотерапии метастатического рака почки. *Злокачественные опухоли*. 2020;10(4):21–29. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-4-21-29>.
Tsimafeyeu I.V. Nivolumab: 5 years from the day of international registration of immunotherapy of metastatic kidney cancer. *Malignant tumours*. 2020;10(4):21–29 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-4-21-29>
12. Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «Авелумаб + акситиниб в 1-й линии терапии пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком. Результаты общей выживаемости в исследовании JAVELIN Renal 101». *Онкоурология* 2024;20(3):00–00.
Resolution of the Expert Council on the topic “Avelumab + axitinib in the 1st line therapy of patients with metastatic renal cell carcinoma. Overall survival in the JAVELIN Renal 101 trial”. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(3):00–00 (In Russ.)
13. Tannir N.M., Albigès L., McDermott D.F., et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 8-year follow-up results of efficacy and safety from the phase III CheckMate 214 trial. *Ann Oncol* 2024;35(11):1026–1038. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.07.727>
14. Motzer R.J., Penkov K., Uemura K., et al. Avelumab + axitinib vs sunitinib in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC): Final overall survival (OS) analysis from the JAVELIN Renal 101 phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2024;42(16):4508–4508. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.450
15. Носов Д.А., Ворошилова Е.А., Саяпина М.С. Современное представление об алгоритме лекарственного лечения и оптимальной последовательности использования таргетных препаратов. *Онкоурология* 2014;10(3):12–21. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2014-10-3-12-21>.
Nosov D.A., Voroshilova E.A., Sayapina M.S. Current idea of an algorithm for drug treatment and optimal succession of using targeted drugs. *Cancer Urology* 2014;10(3):12–21 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2014-10-3-12-21>
16. 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 Apr 5;378(14):1277–1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126>
17. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J., et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1103–1115. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816047>

18. Kato T., Nakano Y., Hongo F., et al. Real-world outcomes of avelumab plus axitinib as first-line therapy in patients with advanced renal cell carcinoma in Japan: A multicenter, retrospective, observational study (J-DART). *Int J Urol* 2024;31(3):265–272. <https://doi.org/10.1111/iju.15345>
19. Nathan P. D., Charnley N., Frazer R., et al. A UK real-world observational study of avelumab + axitinib (A + Ax) in advanced renal cell carcinoma (aRCC): Outcomes at 36 months post treatment initiation. *J Clin Oncol* 2024;42:386–386
20. Ishihara H., Yuki N., Ishiyama R., et al. Real-world outcomes of nivolumab plus ipilimumab combination therapy for advanced renal cell carcinoma in Japanese patients: data with a minimum of 3 years of follow-up. *Jpn J Clin Oncol* 2024;54(5):577–583. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyae001>
21. Beltran-Bless A.A., Shrem N.S., Ghosh S., et al. Real-world efficacy and toxicity of ipilimumab and nivolumab as first line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in a subpopulation of elderly and poor performance status patients. *J Clin Oncol* 2024;42(4):367–367. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.367
22. Tomita Y., Motzer R.J., Choueiri T.K., et al. Efficacy of avelumab plus axitinib versus sunitinib by numbers of IMDC risk factors and target tumor sites at baseline in advanced renal cell carcinoma: long-term follow-up results from JAVELIN Renal 101. *ESMO Open* 2023;8(6):102034. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.102034>
23. 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. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-001079>
24. Geynisman D.M., Chan P., Robert N., et al. 1465P - Real-world (RW) outcomes in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients treated with first-line (1L) nivolumab plus ipilimumab (NIVO + IPI) in the United States. *Ann of Oncol* 2022;33(suppl_7):S660-S680. [10.1016/j.annonc.2022.07.1568](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.1568)
25. Doshi G.K., Robert N.J., Chen L., et al. Real-world outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with first-line nivolumab plus ipilimumab. *J Clin Oncol* 2021;39(28):305–305. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.39.28_suppl.305
26. Shah N.J., Sura S.D., Shinde R., et al. Real-world clinical outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving pembrolizumab + axitinib vs. ipilimumab + nivolumab. *Urol Oncol* 2023;41(11):459.e1–459.e8. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2023.08.009>
27. Kato T, Furukawa J, Hinata N, et al. Real-world outcomes of avelumab plus axitinib in patients with advanced renal cell carcinoma in Japan: long-term follow-up from the J-DART2 retrospective study. *Int J Clin Oncol*. 2024 Nov 16. doi: 10.1007/s10147-024-02618-9. Epub ahead of print. PMID: 39549218
28. Chubenko V., Baklanova O., Kalpinskiy A., et al. Avelumab plus axitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: A real-world ambispective RAVE-Renal study. *J Clin Oncol* 2024;42(23_suppl.). https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.23_suppl.117
29. Tsimafeyeu I., Chubenko V., Baklanova O., et al. Real-World Efficacy and Safety of Avelumab Plus Axitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results from the Ambispective RAVE-Renal Study. *Current Oncology* 2025;32(1):11. <https://doi.org/10.3390/currenol32010011>.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все соавторы внесли равнозначный вклад в исследование и подготовку статьи к публикации

ORCID АВТОРОВ

Тимофеев Илья Валерьевич
<https://orcid.org/0000-0002-7357-0392>
Бакланова Ольга Валерьевна
<https://orcid.org/0000-0002-2331-506X>
Чубенко Вячеслав Андреевич
<https://orcid.org/0000-0001-6644-6687>
Калпинский Алексей Сергеевич
<https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>
Сафина Суфия Зыевна
<https://orcid.org/0000-0002-5309-8406>
Лебединец Андрей Александрович
<https://orcid.org/0009-0002-0240-6656>

AUTHORS' CONTRIBUTION

All co-authors made an equal contribution to the research and preparation of the article for publication.

ORCID OF AUTHORS

Tsimafeyeu Ilya Valerevich
<https://orcid.org/0000-0002-7357-0392>
Baklanova Olga Valerevna
<https://orcid.org/0000-0002-2331-506X>
Chubenko Vyacheslav Andreevich
<https://orcid.org/0000-0001-6644-6687>
Kalpinskiy Aleksei Sergeevich
<https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>
Safina Sufiya Zyeвна
<https://orcid.org/0000-0002-5309-8406>
Lebedinets Andrei Aleksandrovich
<https://orcid.org/0009-0002-0240-6656>

Петкау Владислав Владимирович

<https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>

Ольшанская Анна Сергеевна

<https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>

Мыслевцев Игорь Валерьевич

<https://orcid.org/0000-0002-6821-1432>

Зуков Руслан Александрович

<https://orcid.org/0000-0003-1576-5930>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 27.11.2024,
прошла рецензирование 13.12.2024,
принята в печать 16.12.2024

Petkau Vladislav Vladimirovich

<https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>

Olshanskaya Anna Sergeevna

<https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>

Myslevtsev Igor Valerevich

<https://orcid.org/0000-0002-6821-1432>

Zukov Ruslan Aleksandrovich

<https://orcid.org/0000-0003-1576-5930>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.