

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

На правах рукописи

**Алимов Артемий Андреевич**

**НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ КОМБИНИРОВАННЫХ РЕЖИМОВ  
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО  
ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА У ПАЦИЕНТОВ  
С ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКОЙ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.13. Урология и андрология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор

Титов Константин Сергеевич

доктор медицинских наук, доцент

Епифанова Майя Владимировна

Москва – 2026

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Эпидемиология, классификация и диагностика рака почки .....	12
1.2 Современное лечение почечноклеточного рака.....	16
1.2.1 Хирургическое лечение.....	16
1.2.2 Лекарственная терапия.....	16
1.3 Лечение ПКР при хронической болезни почек.....	27
1.3.1 Хирургическое лечение и ХБП.....	27
1.3.2 Системная лекарственная терапия и ХБП.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1 Дизайн исследования .....	33
2.2 Оцениваемые в ходе формирования выборки параметры.....	36
2.3 Клиническая характеристика пациентов.....	37
2.4 Статистическая обработка результатов .....	39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	41
3.1 Частота встречаемости и стадии ХБП у пациентов с почечноклеточным раком IV стадии до циторедуктивной нефрэктомии.....	41
3.2 Частота встречаемости и стадии ХБП у пациентов с почечноклеточным раком III–IV стадий после односторонней нефрэктомии .....	43
3.3 Частота и степень нефротоксичности при комбинированной иммунотерапии (ипилимумаб + ниволумаб) в 1-й линии при почечноклеточном раке у пациентов с единственной почкой .....	49

3.4	Частота и степень нефротоксичности при 1-й линии терапии (пембролизумаб + акситиниб) метастатического почечноклеточного рака у пациентов с единственной почкой .....	59
3.5	Сравнение нефротоксичности двух комбинированных режимов лекарственной терапии (ипилимумаб + ниволумаб и пембролизумаб + акситиниб) в 1 линии лечения при метастатическом почечноклеточном раке у пациентов с единственной почкой .....	68
3.6	Факторы прогноза развития нефротоксичности на фоне комбинированных режимов лекарственной терапии у пациентов метастатическим почечноклеточным раком с единственной почкой .....	82
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....		94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....		100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....		105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		107

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Почечноклеточный рак (ПКР) встречается у 2,3% населения мира по данным международного агентства по изучению рака. Согласно данным ВОЗ, он занимает 14-е место по заболеваемости и 16-е по смертности в мире. Каждый третий пациент с ПКР умирает от данного злокачественного новообразования (ЗНО) [86].

Подходы к лекарственной терапии ПКР претерпели значительные изменения за последние 20 лет. Таргетные и иммунные препараты стали активно внедряться в клиническую практику онколога после значимых научных открытий в области молекулярной генетики и иммунологии [12, 66]. Отправной точкой стало открытие секвенирования генов Фредериком Сенгером в 1977 году. В 1990-х годах были предприняты попытки внедрения секвенирования нового поколения и уже в середине 2000-х данная биотехнология стала более массовой и доступной в онкологии. Анализ последовательности генетического материала опухолевых клеток позволил пересмотреть механизмы развития злокачественных новообразований и подобрать новые ключи к молекул-нацеленному (таргетному) лечению рака. В 2006 году были опубликованы первые убедительные результаты об эффективности таргетной терапии мультикиназным ингибитором в отношении метастатического ПКР [20]. Говоря о лекарственной терапии ПКР, нельзя пройти мимо моноклональных антител (МКА). Позднее в 2010-х годах были опубликованы результаты исследований сочетанного применения таргетных препаратов в отношении ПКР [22, 52, 55]. Данные группы препаратов обладают несколько иным профилем токсичности, нежели классическая цитостатическая химиотерапия, принятая в отношении солидных опухолей и гемобластозов. Неоднократно принимались попытки изучить конкретное влияние различных факторов на прогноз при выборе тактики лечения пациентов с генерализованным ПКР. На основе результатов этих клинических исследований были предложены модели прогноза с делением пациентов на 3 группы риска в зависимости от суммы факторов: MSKCC (2002), французская модель (2002), CCF (2007), IKGWG (2011), IMDC (2013) и так

далее. Как правило, все модели рекомендовали анализ времени с момента постановки диагноза до генерализации опухолевого процесса, оценка уровня гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, кальция сыворотки, учет количества метастазов, органов метастазирования и оценка общего соматического статуса по шкале Карновского или ECOG. Существенным недостатком всех этих моделей является то, что все они были разработаны в эру мультикиназных ингибиторов и ни одна из них не предполагала оценку фильтрационной функции почки. Особенностью данного исследования является изучение нефротоксичности двух часто используемых комбинированных схем 1 линии системной лекарственной терапии распространенного ПКР среди пациентов с единственной почкой. Ранее в мире проводились исследования по изучению эффективности и переносимости данных схем терапии у представленной группы пациентов, однако отдельного изучения нефротоксичности и сравнения этих двух лекарственных комбинаций у данной категории пациентов до сих пор не проводилось. Функционирование единственной почки безусловно является жизненно важным для пациентов ПКР.

Таким образом, данное диссертационное исследование является актуальным и своевременным, а также подчёркивает персонализированный подход к подбору системной лекарственной терапии у пациентов с распространенными стадиями ПКР и единственной почкой.

**Степень разработанности темы.** Неоднократно принимались попытки изучить влияние различных факторов на прогноз при выборе тактики лекарственного лечения пациентов с распространенным ПКР, но, как правило, все модели рекомендовали анализ времени с момента постановки диагноза до диссеминации опухоли, оценку уровня гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, кальция сыворотки, учет количества метастазов, органов с метастазами и оценку общего соматического статуса по шкале Карновского или ECOG. Существенным недостатком всех этих моделей является то, что они были разработаны в эру мультикиназных ингибиторов и ни одна из них не предполагала оценку фильтрационной функции почки, а также

ее анализ на фоне иммунотерапии и комбинированных режимов. Настоящее исследование посвящено изучению нефротоксичности 2-х наиболее часто применяемых схем комбинированной лекарственной терапии у пациентов с метастатическим ПКР неблагоприятной и промежуточной групп прогноза.

Особенностью данного исследования является изучение и сравнение нефротоксичности двух, наиболее часто используемых, комбинированных схем первой линии системной лекарственной терапии распространенного ПКР у пациентов с единственной почкой. Поскольку отдельного сравнения нефротоксичности на фоне лекарственных комбинаций у пациентов ПКР с единственной почкой до сих пор не проводилось [58].

**Цель исследования:** выявление нефротоксичности и оценка факторов ее риска при первой линии комбинированных режимов противоопухолевой лекарственной терапии метастатического почечноклеточного рака у пациентов с единственной почкой.

**Задачи исследования:**

1. Определить частоту встречаемости хронической болезни почек и ее стадию у пациентов с распространенным почечноклеточным раком до и после односторонней нефрэктомии с последующей лекарственной терапией.
2. Изучить выраженность нефротоксичности на фоне первой линии комбинированной иммунотерапии (ипилимуаб + ниволумаб) метастатического почечноклеточного рака у пациентов с единственной почкой.
3. Оценить нефротоксичность на фоне первой линии иммунотаргетной терапии (пембролизумаб + акситиниб) у пациентов с метастатическим почечноклеточным раком, ранее перенесших одностороннюю нефрэктомию.
4. Выявить значимые факторы, повышающие риски развития нефротоксичности на фоне проведения комбинированных режимов лекарственной терапии у пациентов метастатическим почечноклеточным раком с единственной почкой.

**Научная новизна.** Впервые оценена выраженность нефротоксичности при первой линии комбинированной иммунотерапии лечения (ипилимуаб +

ниволумаб) и иммунотаргетной терапии (пембролизумаб + акситиниб) метастатического ПКР у пациентов с единственной почкой. Впервые определены факторы риска развития нефротоксичности на фоне комбинированных режимов лекарственной терапии у пациентов метастатическим ПКР раком, ранее перенесших одностороннюю нефрэктомию.

**Теоретическая и практическая значимость.** Теоретическая значимость исследования заключается в получении дополнительных фундаментальных данных об изменении фильтрационной функции почки на фоне современных комбинированных режимов противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов метастатическим ПКР с единственной почкой, ранее перенесших одностороннюю нефрэктомию по поводу основного заболевания. Практическая значимость исследования заключается в оценке риска развития нефротоксичности у пациентов метастатическим ПКР с единственной почкой с учетом скорости клубочковой фильтрации при выборе варианта комбинированного режима системной лекарственной терапии. Выявлено, что иммунотаргетная терапия (пембролизумаб + акситиниб) является безопасной для всех групп прогноза у пациентов метастатическим ПКР с единственной почкой. Выявлены факторы риска развития нефротоксичности на фоне комбинированных режимов лекарственной терапии у пациентов с ПКР и единственной почкой.

**Методология и методы исследования.** Диссертационная работа выполнена в виде ретроспективного исследования. В него включены 100 пациентов с ПКР, ранее перенесших одностороннюю нефрэктомию по поводу III-IV стадии основного заболевания и получавших при отдаленных метастазах 1-ю линию комбинированных режимов лекарственной терапии в онкологическом центре ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ в период с 2020 по 2023 годы. Использовались архивные данные из историй болезни и амбулаторных карт пациентов из единой медицинской информационной системы (ЕМИАС) г. Москвы. Перед началом исследования проводился поиск и анализ данных мировой и отечественной литературы о снижении фильтрационной функции почек при ПКР до и после односторонней нефрэктомии, а также проводился литературный анализ о

нефротоксичности (почечном повреждении) на фоне 2-х наиболее часто используемых стандартных схем комбинированной лекарственной терапии у пациентов с метастатическим ПКР по результатам клинических исследований и мета-анализов за последние 10 лет. Далее была сформулирована научная гипотеза и цель исследования, и для подтверждения и реализации гипотезы ретроспективно были собраны и проанализированы клиничко-лабораторные данные, полученные в процессе наблюдения за пациентами с ПКР до и после хирургического лечения (односторонняя нефрэктомия) и далее при прогрессировании заболевания - до и в процессе 1-й линии противоопухолевой лекарственной терапии с использованием 2-х стандартных комбинированных режимов. Детально изучено изменение фильтрационной функции почек на всех этапах от диагностики ПКР и до первой линии лекарственной терапии, а также выполнена современная статистическая обработка материала с использованием программного обеспечения RStudio (версия R 4.3.3).

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности.**

Диссертационная работа соответствует п. 5 «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов» и п. 10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов» паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки) и п. 1 «Исследования по изучению этиологии, патогенеза и распространенности урологических и андрологических заболеваний (новообразования)» паспорта специальности 3.1.13. Урология и андрология (медицинские науки).

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У большинства пациентов (80%) с распространенными стадиями почечноклеточного рака до односторонней нефрэктомии и после нее с дальнейшей лекарственной терапией отмечается хроническая болезнь почек с преобладанием 2-3а стадии.

2. На фоне первой линии комбинированной иммунотерапии (ипилимумаб + ниволумаб) метастатического почечноклеточного рака у пациентов с

единственной почкой отмечалась более выраженная нефротоксичность по сравнению с пациентами, которым проводилась иммунотаргетная терапия (пембролизумаб + акситиниб).

3. Факторами, повышающими риск развития нефротоксичности на фоне первой линии комбинированных режимов лекарственной терапии у пациентов метастатическим почечноклеточным раком с единственной почкой, являются: мужской пол, возраст старше 60 лет, хроническая болезнь почек 3-4 стадии и низкая скорость клубочковой фильтрации до начала лекарственной терапии.

**Степень достоверности и апробация результатов исследования.** Дизайн диссертационной работы представляет собой ретроспективное исследование. Статистическая значимость результатов данной работы обеспечивается репрезентативностью исследуемой когорты с включением 100 пациентов. В ходе диссертационного исследования применялись современные методы лабораторной и инструментальной диагностики при раке почки. Оценка нефротоксичности проводилась по снижению фильтрационной функции почки. Так как в обеих группах исследования все пациенты были с одной почкой и на данный момент нет критериев нефротоксичности для этой подгруппы, предложены следующие условия оценки:

- Развитие острого почечного повреждения (ОПП) в ходе лечения, которое определяется как повышение уровня креатинина сыворотки в  $\geq 1,5$  раза от исходного уровня, которое известно или предположительно произошло в течение предыдущих 7 дней; или повышение уровня креатинина сыворотки на  $\geq 26,5$  мкмоль/л в течение 48 часов; или олигурия (объем мочи  $< 0,5$  мл/кг в час в течение 6 часов).

- Снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) ниже 60 у пациентов с исходным уровнем pСКФ более 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>: pСКФ определяли по формуле СКD-EPI.

- Ухудшение стадии ранее присутствовавшей хронической болезни почек (ХБП) в соответствии с классификацией стадий ХБП по уровню pСКФ.

Результаты диссертационного исследования были доложены на XXIX

Российском онкологическом конгрессе по проблемам онкологии 11–13 декабря 2025 года.

Апробация диссертации состоялась 14 октября 2025 года на совместном заседании кафедры онкологии и рентгенорадиологии им. академика В.П. Харченко, кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии МИ РУДН им. Патриса Лумумбы.

**Внедрение основных положений работы в практику.** Результаты данного исследования активно применяются при выборе тактики ведения пациентов с метастатическим почечноклеточным раком в отделениях ЦАОП и круглосуточных онкологических стационарах ГБУЗ ММНКЦ им. С. П. Боткина ДЗМ. Использование результатов диссертационной работы позволило повысить эффективность деятельности онкологической службы в городе Москве и более успешно решать задачи по развитию персонализированного подхода к лекарственной терапии метастатического рака почки. Результаты диссертационной работы внедрены в практику деятельности университета, в частности в курс лекций по лекарственной терапии солидных опухолей кафедры онкологии и рентгенорадиологии им. акад. В. П. Харченко и в курс лекций по хронической болезни почек кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии МИ РУДН.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы в журналах из перечня рецензируемых научных изданий ВАК Министерства образования и науки РФ, из них 3 статьи в журналах, индексируемых в международных базах цитирования Scopus.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 117 страницах, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращения и библиографического списка. Диссертация иллюстрирована 35 рисунками и 24 таблицей. Литературный список содержит 14 отечественных и 72 зарубежных источника.

**Личный вклад автора.** Автором был разработан дизайн исследования, сформулирована цель и задачи. Самостоятельно автором выполнена основная

работа на всех этапах исследования: анализ отечественной и зарубежной литературы с последующим написанием обзора литературы, а также произведен сбор и формирование базы данных. Автор самостоятельно провел анализ полученных результатов, а личный вклад автора в статьи, написанные в соавторстве, составляет не менее 80%.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология, классификация и диагностика рака почки

Почечноклеточный рак (ПКР) представляет собой группу злокачественных эпителиальных опухолей почек, развивающихся из эпителия проксимальных канальцев или собирательных трубочек и встречающийся, по данным международного агентства по изучению рака, у 2,3% населения мира. Согласно данным ВОЗ ПКР занимает 14-е место по заболеваемости и 16-е по смертности в мире. Каждый третий пациент с ПКР умирает от данного ЗНО [86].

Гистологически выделяют варианты рака почки [75]:

- светлоклеточный почечноклеточный рак;
- мультилокулярная кистозная опухоль с низким злокачественным потенциалом;
- папиллярный почечноклеточный рак;
- почечный рак, ассоциированный с наследственным лейомиоматозом и почечно-клеточным раком;
- хромофобноклеточный почечноклеточный рак;
- почечноклеточный рак из собирательных трубочек;
- медуллярный почечноклеточный рак;
- почечноклеточный рак, связанный с транслокацией  $MiT$ ;
- почечноклеточный рак, связанный с дефицитом сукцинатдегидрогеназы;
- муцинозный тубулярный и веретеновидноклеточный рак;
- тубулокистозный почечноклеточный рак;
- почечноклеточный рак, ассоциированный с наследственным поликистозом почек;
- папиллярный светлоклеточный почечноклеточный рак;
- неклассифицируемый почечноклеточный рак.

80% пациентов раком почки гистологически представлены почечноклеточным светлоклеточным вариантом. На оставшиеся 20% приходятся

все остальные гистологические варианты, наиболее частый среди прочих — это папиллярный [19].

Градация ПКР по системе Фурман выделяет 4 степени (G1-G4), также используется классификация WHO/ISUP, которая также выделяет 4 степени злокачественности рака почки. Неблагоприятным вариантом является саркоматоидная дифференцировка, которая встречается при любом гистологическом варианте и всегда соответствует G4.

Ранее были описаны факторы риска развития ПКР, такие как курение, ожирение, гипертония [17]. Около 6–9% опухолей среди пациентов раком почки связаны с герминальными мутациями [39]. Был описан ряд аутосомно-доминантных синдромов: вон Хиппель-Линдау (VHL), наследственный лейомиматоз и ПКР (HLRCC) или ПКР, ассоциированный с недостаточностью фумарат гидратазы (FHdRCC), наследственный папиллярный ПКР, туберозный склероз, синдром Бирта-Хогга-Дюбе и ПКР, ассоциированный с недостаточностью сукцинат дегидрогеназы (SDHdRCC) [39].

Стандартом диагностики и оценки эффективности лечения опухолей почек является компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и органов малого таза с внутривенным контрастным усилением. При генерализованном опухолевом процессе рекомендуется дополнительно проводить компьютерную томографию или магнитно-резонансную томографию головного мозга с контрастным усилением, остеосцинтиграфию с целью уточнения объема поражения костной ткани. Позитронно-эмиссионная томография не рекомендуются для диагностики и контроля эффективности лечения рака почки [66].

Патоморфологическая верификация обязательна для всех пациентов перед началом системной терапии: core-биопсия опухоли или метастатического очага, патоморфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) заключение по результатам резекции или нефрэктомии с определением гистологического варианта и степени агрессии опухоли крайне важны для выбора дальнейшей тактики ведения и клинического прогноза пациента [12, 66, 76].

Для пациентов с подозрением на злокачественную опухоль почки крайне

важно перед началом лечения определить уровень креатинина сыворотки, гемоглобина, нейтрофилов, тромбоцитов, лактатдегидрогеназы, скорректированного по альбумину уровня сывороточного кальция и соматический статус по шкале Карновского. Данные лабораторные показатели с инструментальными методами диагностики используются у пациентов для прогнозирования ответа на лечение и оценки распространенности опухолевого процесса [12, 66].

До 2010 года онкологами активно использовалась модель прогноза MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center). Данная модель определяет медиану общей продолжительности жизни для пациентов с генерализованным ПКР на фоне терапии интерфероном альфа исходя из количества факторов риска и делит всех пациентов на три группы прогноза: благоприятный, промежуточный, неблагоприятный [47] (Таблица 1).

В 2010 году была предложена альтернативная модель IMDC (International mRCC Database Consortium) [62] (Таблица 1). Данная модель предлагает альтернативный подсчет факторов риска (6 вместо 5), позволяет рассчитать медиану общей продолжительности жизни пациентам с генерализованным ПКР на фоне терапии антиангиогенными таргетными препаратами и так же делит пациентов на три группы прогноза. На данный момент чаще используют модель IMDC для выбора алгоритма лечения пациентов с ПКР [12, 66] (Таблица 1).

Таблица 1 – Модели прогноза больных с мПКР, получавших системную терапию, IMDC (Heng D., 2010 г.) и MSKCC (Motzer R., 2002 г.)

Прогностическая модель	IMDC	MSKCC
Факторы риска	1) время от установления диагноза до начала лекарственной терапии < 1 года; 2) соматический статус по шкале Карновского < 80%;	1) время от установления диагноза до начала лекарственной терапии < 1 года; 2) соматический статус по шкале Карновского < 70%;

Продолжение таблицы 1

Прогностическая модель	IMDC	MSKCC
Факторы риска	3) концентрация скорректированного по альбумину уровня сывороточного кальция > ВГН; 4) время от установления диагноза до начала лекарственной терапии < 1 года; 5) соматический статус по шкале Карновского < 80%; 6) концентрация скорректированного по альбумину уровня сывороточного кальция > ВГН; 7) уровень гемоглобина < НГН; 8) количество нейтрофилов > ВГН; 9) количество тромбоцитов > ВГН	3) время от установления диагноза до начала лекарственной терапии < 1 года; 4) соматический статус по шкале Карновского < 70%; 5) концентрация скорректированного по альбумину уровня сывороточного кальция > ВГН; 6) повышение уровня ЛДГ > 1,5 ВГН; 7) уровень гемоглобина < НГН
Группы прогноза	Медиана продолжительности жизни, мес	
Благоприятный (0 факторов)	43,3	29,6
Промежуточный (1-2 фактора)	22,5	13,8
Неблагоприятный ( $\geq 3$ факторов)	7,8	4,9

Подсчет факторов риска крайне важен для пациентов с мПКР. Пациентам с 3 и более факторами риска, группа неблагоприятного прогноза, не рекомендуется выполнение циторедуктивной нефрэктомии, так как это не увеличивает общую выживаемость. Помимо этого, данные прогностические модели используются для выбора первой линии лекарственной терапии после морфологической верификации исходя из группы прогноза [3, 12, 66, 78].

## **1.2 Современное лечение почечноклеточного рака**

### **1.2.1 Хирургическое лечение**

Для опухолей размером менее 7 см рекомендовано радикальное хирургическое лечение в объеме резекции. Эта рекомендация основана на систематическом обзоре ретроспективных и проспективных рандомизированных исследований, сравнивающих нефрэктомия и резекцию у пациентов с опухолями до 5 см с сохраненной второй почкой, которые показали, что резекция несет меньше последствий для почечной функции [74]. Для опухолей размером более 7 см рекомендована нефрэктомия. Рутинная адреналэктомия и лимфаденэктомия не рекомендуются при отсутствии интраоперационных данных поражения и соответствующих результатах компьютерной томографии [40]. Циторедуктивная нефрэктомия рекомендована пациентам с 0–1 факторами риска согласно моделям IMDC и MSKCC. Пациентам с 2–3 факторами риска циторедуктивную нефрэктомия проводят после успешной индукционной системной терапии. Допустимо выполнение паллиативной циторедуктивной нефрэктомии пациентам с клинически значимыми и/или жизнеугрожающими симптомами независимо от количества факторов риска [12, 66].

Возможно рассмотрение радикального хирургического лечения солитарных метастазов (> 24 месяцев после удаления первичной опухоли) у пациентов группы благоприятного прогноза [12]. ПКР является резистентным к лучевой терапии и не может рассматриваться как радикальный метод лечения и альтернатива хирургическому лечению. Тем не менее, стереотаксическая лучевая терапия может быть использована с паллиативной целью при наличии болевого синдрома для лечения метастазов в кости, а также при симптомных метастазах в ЦНС [12, 15, 66].

### **1.2.2 Лекарственная терапия**

На данный момент не существует неоадьювантных режимов лекарственной

терапии для ПКР. Тем не менее, возможно проведение индукционной системной терапии у пациентов промежуточной группы прогноза с последующей оценкой ответа и проведением циторедуктивной нефрэктомии (цНЭ) [12].

Рандомизированное клиническое исследование EORTC SURTIME показало, что отсроченная цНЭ после индукционной терапии сунитинибом у больных группы промежуточного прогноза улучшает общую выживаемость (ОВ) по сравнению с немедленной цНЭ (медиана ОВ 32,4 и 15,0 мес. соответственно, ОР – 0,57 (95%ДИ: 0,34–0,95),  $p=0,032$ ) [34].

Назначение адъювантной лекарственной терапии на данный момент является предметом дискуссий. В 2021 году были опубликованы результаты исследования KEYNOTE-564. Исследование включало 496 пациентов, получавших пембролизумаб, и 498 пациентов в группе плацебо. Все пациенты исследования относились к группе промежуточного и высокого риска рецидива после радикального хирургического лечения. Согласно протоколу исследования это следующие критерии опухоли:

- 1) pT2N0M0 G4 или саркоматоидная дифференцировка (промежуточный риск рецидива);
- 2) pT3N0M0 G любое (промежуточный риск рецидива);
- 3) pT4N0M0 G любое (высокий риск рецидива);
- 4) pТлюбоеN1M0 G любое (высокий риск рецидива).

Период наблюдения пациентов составил 24,1 месяца. В группе пембролизумаба выживаемость без заболевания была значительно выше, чем в группе плацебо: выживаемость без заболевания на 24 месяце 77,3% против 68,1%, ОР для рецидива или смерти 0,68 (95%ДИ: 0,53-0,87), ( $p=0,002$ ). Количество пациентов, которые выжили, к 24 месяцу было 96,6% в группе пембролизумаба и 93,5% в группе плацебо, ОР для летального исхода составила 0,54 (95%ДИ: 0,3-0,96). НЯ Grade 3 (согласно критериям СТСАЕ) наблюдались у 32,4% пациентов в группе пембролизумаба и у 17,7% пациентов в группе плацебо. Летальных исходов, связанных с приемом пембролизумаба, не было [21]. На данный момент практикующие онкологи используют эту классификацию для подразделения

пациентов на группы риска рецидива после радикального хирургического лечения локализованного и местно-распространенного ПКР. Результаты данного исследования позволяют рекомендовать адъювантную терапию пембролизумабом до 12 месяцев пациентам группы промежуточного и высокого риска рецидива [12, 66].

Лекарственная терапия генерализованного ПКР за последние 30 лет претерпела значительные изменения. До 2006 года генерализованные раки почки лечились интерферонами и интерлейкинами. В январе 2006 года Robert J Motzer et al. публикуют результаты исследования, где отмечают активность сунитиниба малата в отношении ПКР во второй линии [20]. После этого в 2006 году FDA одобряет использование сунитиниба для лечения ПКР. Сунитиниб является тирозинкиназным ингибитором VEGFR 1–3, PDGFR, c-KIT, FLT-3. На данный момент большинство исследований по лекарственной терапии ПКР в качестве группы сравнения используют сунитиниб, как наиболее изученную лекарственную опцию.

Огромное значение для пациентов с генерализованным процессом имеет оценка группы риска по шкале IMDC перед выбором лекарственной опции. Несмотря на клиническую значимость, модель была разработана в эру тирозинкиназных ингибиторов (2010 год) и не совсем корректно переносить опыт тех лет при назначении ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, тем более при выборе второй и последующих линий [66].

Помимо группы прогноза, на выбор оптимальной лекарственной опции влияет гистологический вариант опухоли, наличие саркоматоидного компонента в опухоли, предшествующее лечение и наличие противопоказаний к назначению конкретных фармакологических групп [2, 9, 12, 13].

Поскольку 80% раков почки представлены светлоклеточным вариантом, именно этому гистологическому варианту посвящено большинство клинических исследований, и именно он является наиболее изученным на данный момент.

На момент 2025 года для пациентов с ПКР группы благоприятного прогноза в качестве первой линии рекомендованы следующие схемы лекарственной терапии:

Акситиниб + Пембролизумаб, Ипилимумаб + Ниволумаб, Ленватиниб + Пембролизумаб, Кабозантиниб + Ниволумаб, Сунитиниб в монорежиме, Пазопаниб в монорежиме, Тивозаниб в монорежиме. В качестве альтернативного режима можно рассматривать Акситиниб + Авелумаб [12].

После одобрения FDA сунитиниба в качестве лекарственной опции для ПКР в 2006 году, были одобрены сорафениб и темсиролимус, которые на данный вышли из рутинной практики онколога. После ряда исследований в 2008 году об эффективности пазопаниба (2-е поколение ИТК) в качестве первой линии или второй линии у пациентов после бевацизумаба или цитокинов с приемлемым профилем токсичности [73] FDA одобрило данный препарат как еще одну лекарственную опцию для ПКР в 2009 году. В 2018 году FDA, основываясь на результатах исследования CheckMate 214, одобрило применение ипилимумаба и ниволумаба в качестве первой линии для пациентов с генерализованным ПКР неблагоприятной и промежуточной групп прогноза. Ипилимумаб является анти-CTLA МКА, Ниволумаб - анти-PD-1 МКА.

В данном исследовании сравнивали эффективность ипилимумаба и ниволумаба с сунитинибом. В первую группу было включено 550 пациентов, во второй 546. Из них пациентов групп неблагоприятного и промежуточного прогноза 425 и 422 соответственно. В первой группе ипилимумаб вводился внутривенно 1 раз в 3 недели 4 введения из расчета 1 мг на кг веса пациента совместно с ниволумабом из расчета 3 мг на 1 кг веса пациента. После 4-х совместных введений осуществлялась поддержка ниволумабом каждые 2 недели из расчета 3 мг на килограмм. Во второй группе пациенты перорально принимали сунитиниб 50 мг 1 раз в день 4 недели с 2-недельным перерывом. Период наблюдения за пациентами неблагоприятной и промежуточной групп прогноза составил 25,2 месяца. К 18 месяцу наблюдения в первой группе были живы 75% пациентов (95% ДИ: 70-78) и 60% в группе сунитиниба (95% ДИ: 55-65); медиана ОВ не была достигнута в первой группе, во второй составила 26 месяцев (ОР для летального исхода 0,63;  $p < 0,001$ ). Объективный ответ составил 42% против 27% ( $p < 0,001$ ) и полный ответ 9% против 1%. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,6

против 8,4 месяцев соответственно (ОР прогрессирования или летального исхода 0,82,  $p=0,03$ ). НЯ возникали у 93% пациентов в первой группе и у 97% в группе сунитиниба; НЯ Grade 3–4 возникали у 46% и 63% пациентов соответственно. НЯ, ассоциированные с прекращением лекарственной терапии, возникали у 22% и 12% пациентов соответственно [52].

Исследование CheckMate 214 показало, что общая выживаемость и частота объективных ответов были значительно выше в группе ипилимумаба и ниволумаба, чем в группе сунитиниба [52].

В 2019 году FDA, основываясь на результатах исследования KEYNOTE-426 [55], одобрило применение пембролизумаба и акситиниба в качестве первой линии для пациентов с генерализованным ПКР. Пембролизумаб является анти-PD-1 МКА, акситиниб - высокоаффинный и селективный тирозинкиназный ингибитор VEGFR 1-3.

В данном исследовании сравнивали эффективность пембролизумаба и акситиниба с сунитинибом. В первой группе было 432 пациента, которые перорально принимали акситиниб 5 мг 2 раза в день на фоне внутривенных инъекций 200 мг пембролизумаба каждые 21 день. Во второй группе было 429 пациентов, которые перорально принимали сунитиниб 50 мг 1 раз в день 4 недели с 2-недельным перерывом. За 12,8 месяцев наблюдения в первой группе в живых осталось 89,9% пациентов, во второй 78,3% (ОР летального исхода 0,53; 95% ДИ: 0,38-0,74,  $p<0,001$ ). Медина выживаемости без прогрессирования составила 15,1 месяца в группе пембролизумаба и акситиниба и 11,1 месяца в группе сунитиниба (ОР прогрессирования или летального исхода 0,69; 95% ДИ: 0,57-0,84,  $p<0,001$ ). Объективный ответ составил 59,3% (95% ДИ: 54,5-63,9,  $p<0,001$ ) в группе пембролизумаба и акситиниба и 35,7% в группе сунитиниба (95% ДИ: 31,1-40,4,  $p<0,001$ ). Комбинация пембролизумаба и акситиниба продемонстрировала преимущество во всех группах прогноза IMDC вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1. НЯ Grade 3 и выше наблюдались у 75,8% в группе пембролизумаба и акситиниба и у 70,6% в группе сунитиниба [55].

Комбинация пембролизумаб + акситиниб продемонстрировала гораздо большую ОВ, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и лучший ответ опухоли на лечение (ОО) по сравнению с сунитинибом [55].

В 2019 году FDA, основываясь на исследовании JAVELIN Renal 101, одобрило применение Авелумаба и Акситиниба в качестве первой линии лекарственной терапии для генерализованного ПКР. Авелумаб является анти-PD-L1 МКА [55]. В данном исследовании сравнивали эффективность авелумаба и акситиниба с сунитинибом. В первой группе было 442 пациента, которые перорально принимали акситиниб 5 мг 2 раза в день на фоне внутривенных инъекций авелумаба из расчета 10 мг на 1 кг веса пациента каждые 14 дней. Во второй группе было 444 пациента, которые перорально принимали сунитиниб 50 мг 1 раз в день 4 недели с 2-недельным перерывом. Среди 560 PD-L1 позитивных пациентов (63,2%) медиана ВБП составила 13,8 месяца в первой группе и 7,2 в группе сунитиниба (ОР прогрессирования или летального исхода 0,61; 95% ДИ: 0,47-0,79,  $p < 0,001$ ); вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1 медиана ВБП составила 13,8 месяца в первой группе и 8,4 месяца в группе сунитиниба (ОР=0,69; 95% ДИ: 0,56-0,84,  $p < 0,001$ ). Среди PD-L1 позитивных пациентов ОО был у 55,2% пациентов в первой группе и у 25,5% в группе сунитиниба. НЯ развивались у 99,5% пациентов в первой группе и у 99,3% в группе сунитиниба; НЯ Grade 3 и выше развивались у 71,2% и у 71,5% соответственно [55].

Исследование JAVELIN Renal 101 показало значительно большую ВБП в группе авелумаба и акситиниба, чем у сунитиниба [55].

В 2021 году FDA, основываясь на исследовании CHECKMATE-9ER, одобрило комбинацию кабозантиниба и ниволумаба для пациентов с генерализованным ПКР в качестве первой линии [51]. Кабозантиниб является тирозинкиназным ингибитором MET, VEGFR 1-3, c-KIT, AXL.

В данном исследовании сравнивали эффективность кабозантиниба и ниволумаба с сунитинибом. В первой группе было 323 пациента, которые принимали перорально 40 мг кабозантиниба 1 раз в день на фоне внутривенных введений ниволумаба 240 мг каждые 2 недели. Во второй группе было 328

пациентов, которые перорально принимали сунитиниб 50 мг 1 раз в день 4 недели с 2-недельным перерывом. Медиана ВВП в первой группе составила 16,6 месяцев (95% ДИ: 12,5–24,9) и 8,3 месяца (95% ДИ: 7-9,7) в группе сунитиниба (ОР прогрессирования или летального исхода 0,51; 95%ДИ: 0,41-0,64,  $p<0,001$ ). За первые 12 месяцев наблюдения в первой группе остались в живых 85,7% (95% ДИ: 81,3–89,1) и 75,6% (95% ДИ: 70,5-80) в группе сунитиниба (ОР летального исхода 0,6; 95% ДИ: 0,4-0,89,  $p=0,001$ ). Объективный ответ был у 55,7% в первой группе и у 27,1% в группе сунитиниба ( $p<0,001$ ). Комбинация кабозантиниба и ниволумаба оказалась эффективней во всех группах прогноза. НЯ grade 3 и выше развивались у 75,3% в первой группе и у 70,6% в группе сунитиниба. В первой группе 19,7% пациентов прекратили прием как минимум одного препарата из-за НЯ и 5,6% пациентов прекратили прием обоих препаратов [51].

Таким образом данное исследование продемонстрировало большую ВВП, ОВ и частоту ОО в группе кабозантиниба и ниволумаба, чем в группе сунитиниба [51].

Данная комбинация обладает высоким профилем токсичности из-за кабозантиниба, который чаще принято назначать в монорежиме в третью и последующие линии лекарственной терапии [5].

В 2021 году FDA, основываясь на исследовании CLEAR, одобрило комбинацию ленватиниба и пембролизумаба для пациентов с генерализованным ПКР в качестве первой линии. Ленватиниб является тирозинкиназным ингибитором FGFR 1-4, RET, VEGFR 1-3. В данном исследовании было 3 группы сравнения. Первая группа включала 355 пациентов, принимающих перорально 20 мг ленватиниба ежедневно на фоне внутривенных инъекций 200 мг пембролизумаба каждые 21 день. Вторая группа включала 357 пациентов, принимающих перорально 18 мг ленватиниба и 5 эверолимуса ежедневно. Третья группа сравнения состояла из пациентов, принимающих перорально сунитиниб 50 мг 1 раз в день 4 недели с 2-недельным перерывом. Медиана ВВП была наибольшей в первой группе 23,9 месяца (ОР прогрессирования или летального исхода 0,39; 95% ДИ: 0,32-0,49,  $p<0,001$ ). Во второй группе медиана ВВП составила 14,7 месяца (ОР=0,65; 95% ДИ: 0,53-0,8,  $p<0,001$ ). ОВ была больше в первой группе, чем в

группе сунитиниба (ОР летального исхода 0,66; 95% ДИ: 0,49-0,88,  $p=0,005$ ). Во второй группе преимущества в ОВ по сравнению с сунитинибом не было (ОР=1,15; 95% ДИ: 0,88-1,5,  $p=0,3$ ). НЯ Grade 3 или выше развивались у 82,4% пациентов в первой группе, у 83,1% во второй группе и у 71,8% в группе сунитиниба [48].

Исследование CLEAR доказало, что комбинация ленватиниба и пембролизумаба ассоциирована с большей ВБП и ОВ, чем сунитиниб [48].

Серьезным недостатком данной лекарственной комбинации в качестве первой линии лекарственной терапии является использование ленватиниба. Данная схема в качестве первой линии исключает возможность использования ленватиниба вместе с эверолимусом в качестве второй или последующих линий терапии, что значительно снижает количество эффективных лекарственных опций для дальнейшего лечения. В 2016 году FDA одобрило использование ленватиниба и эверолимуса в качестве второй линии для пациентов с генерализованным ПКР. Эверолимус является ингибитором m-TOR. На основании исследования, опубликованного в 2015 году, комбинация ленватиниба и эверолимуса и монотерапия ленватинибом показали гораздо большую ВБП по сравнению с монотерапией эверолимусом во второй линии [49]. В 2021 году FDA, основываясь на исследовании TIVO-3, одобрило применение тивозаниба в качестве третьей или последующей линии лекарственной терапии для пациентов с генерализованным ПКР [82]. Тивозаниб является тирозинкиназным ингибитором VEGFR 1–3. В этом исследовании сравнивали эффективность тивозаниба с сорафенибом. Сорафениб является ингибитором внутриклеточных киназ c-CRAF, BRAF и киназ, расположенных на поверхности клетки KIT, FLT-3, RET, VEGFR 1–3 и PDGFR- $\beta$ . Эффективность сравнивали в качестве препаратов третьей и четвертой линии генерализованного ПКР у пациентов, принимавших ранее хотя бы один ингибитор VEGFR. Критерием исключения был прием тивозаниба или сорафениба ранее. Первая группа состояла из 175 пациентов, принимавших перорально тивозаниб 1,34 мг 1 раз в день 21 день, цикл составляет 28 дней. Вторая группа состояла из 175 пациентов, принимавших перорально сорафениб 400 мг 2 раза в день. Медиана наблюдения составила 19 месяцев (15–23,4). Медиана ВБП была значительно выше

в группе тивозаниба 5,6 месяца (95%ДИ: 5,29-7,33), чем в группе сорафениба 3,9 месяца (95% ДИ: 3,71-5,55; ОР= 0,73, 95% ДИ: 0,56-0,94,  $p=0,016$ ). Медиана ОВ составила 16,4 месяца (95% ДИ: 13,4-21,9) в первой группе и 19,2 месяца (95% ДИ: 14,9-24,2) во второй группе (ОР=0,97; 95% ДИ: 0,75-1,24). Часто ОО составила 18% в первой группе (95%ДИ: 12%-24%) и 8% во второй группе (95% ДИ: 4%-13%). Наиболее распространенными НЯ Grade 3–4 была артериальная гипертензия (АГ) 20% пациентов в группе тивозаниба и 14% пациентов в группе сорафениба. Летальных исходов, связанных с приемом тивозаниба или сорафениба, не отмечено [82]. Исследование TIVO-3 показало значительно большую ВБП в группе тивозаниба, чем в группе сорафениба, для пациентов с генерализованным ПКР в качестве третьей или четвертой линии терапии [82]. Ранее в 2013 году были опубликованы результаты исследования TIVO-1. В данном исследовании сравнивали эффективность тивозаниба с сорафенибом в качестве первой или второй линии лекарственной терапии пациентов с генерализованным ПКР. Критериями исключения был прием ингибиторов VEGFR или ингибиторов m-TOR ранее. Данное исследование включало 517 суммарно в обеих группах. Медиана ВБП была выше в группе тивозаниба 11,9 месяца против 9,1 месяца в группе сорафениба (ОР=0,797; 95% ДИ: 0,639-0,993,  $p=0,042$ ). Медиана ОВ была выше в группе сорафениба 29,3 месяца против 28,8 месяца в группе тивозаниба (ОР=1,245; 95% ДИ: 0,954-1,624,  $p=0,105$ ) [81].

Такие сомнительные результаты исследования TIVO-1 вынудили FDA отклонить использование тивозаниба в качестве препарата первой и второй линии для генерализованного ПКР [81]. На момент 2025 года для пациентов с ПКР промежуточной и неблагоприятной групп прогноза в качестве первой линии рекомендованы следующие схемы лекарственной терапии: ленватиниб + пембролизумаб, акситиниб + пембролизумаб, кабозантиниб + ниволумаб, ипилимумаб + ниволумаб, акситиниб + торипалимаб [66]. Эффективность и преимущества первых 4х схем лекарственной терапии по сравнению с сунитинибом были разобраны ранее. В 2024 году были опубликованы результаты исследования RENOTORCH, в котором сравнивалась эффективность акситиниба и торипалимаба

с сунитинибом для пациентов промежуточной и неблагоприятной групп прогноза в качестве первой линии лекарственной терапии [83]. Торипалимаб является анти-PD-1 МКА китайского производства. В 2023 году FDA одобрило использование торипалимаба совместно с цисплатином и гемцитабином для метастатического, рецидивного и местно-распространенного рака носоглотки. На данный момент рекомендаций от FDA по использованию торипалимаба для ПКР нет, тем не менее данная схема лекарственной терапии присутствует в европейских практических рекомендациях [66]. Исследование RENOTORCH включало 421 пациента. В первой группе было 210 пациентов, которые перорально принимали акситиниб 5 мг 2 раза в день на фоне внутривенных инъекций торипалимаба 240 мг 1 раз 21 день. Во второй группе было 211 пациентов, которые перорально принимали сунитиниб 50 мг 1 раз в день 4 недели с 2-недельным перерывом или 2 недели с 1-недельным перерывом. Медиана ВВП была больше в первой группе 18 месяцев, чем в группе сунитиниба 9,8 месяца. Частота ОО тоже была значительно больше в первой группе 56,7% по сравнению с группой сунитиниба 30,8% ( $p < 0,001$ ). ОВ была выше в первой группе, чем в группе сунитиниба (OR=0,61; 95% ДИ: 0,4-0,92). НЯ Grade 3 и выше развивались у 61,5% пациентов в первой группе и у 58,6% в группе сунитиниба [83]. Исследование RENOTORCH показало значительно большую ВВП, частоту ОО и приемлемый профиль токсичности по сравнению с сунитинибом [83]. Современные подходы к лечению генерализованного сПКР предполагают использование комбинации анти-PD-1 МКА с тирозинкиназным ингибитором или анти-CTLA МКА для промежуточной и неблагоприятной групп прогноза в качестве первой линии. Для группы благоприятного прогноза возможно использовать сунитиниб как стандарт лечения. Несколько иначе обстоит ситуация с другими гистологическими вариантами, на которые приходится около 20% раков почки. Наиболее распространенным вариантом несветлоклеточного ПКР является папиллярный. На данный момент не было проведено крупных исследований III фазы для пациентов с данным гистологическим вариантом. Наиболее предпочтительной лекарственной опцией для пациентов с генерализованным папиллярным ПКР является кабозантиниб [16]. В 2021 году были опубликованы

результаты исследования SWOG 1500, где сравнивали эффективность сунитиниба с мультитикиназными ингибиторами MET (кабозантиниб, кризотиниб, саволитиниб). В данном исследовании медиана ВВП была выше в группе кабозантиниба 9 месяцев (95%ДИ: 6-12), чем в группе сунитиниба 5,6 месяца (95% ДИ: 3-7, ОР летального исхода или прогрессирования 0,6,  $p=0,019$ ). Частота ответов в группе кабозантиниба была 23% против 4% в группе сунитиниба ( $p=0,01$ ). Саволитиниб и кризотиниб не показали большей ВВП, чем сунитиниб [16]. В группе кабозантиниба максимальная рекомендованная суточная доза была 60 мг с возможной редукцией до 40 мг и 20 мг. В группе сунитиниба прием проводился в стандартном режиме. В 2022 году были опубликованы результаты исследования, в котором оценивалась эффективность комбинации кабозантиниба и ниволумаба для пациентов с несветлоклеточным ПКР. Исследование включало две группы: первая состояла из 40 пациентов с папиллярным, неклассифицированным или ПКР, ассоциированным с транслокацией; вторая из 7 пациентов с хромофобным раком почки. Прием кабозантиниба и введения ниволумаба, осуществлялись в стандартном режиме. В первой группе ОО наблюдался у 47,5% пациентов (95% ДИ: 31,5-63,9), медиана ВВП составила 12,5 месяцев (95% ДИ: 6,3-13,4) и медиана ОВ 28 месяцев. Во второй группе ответа не было, у одного пациента была стабилизация больше года. НЯ Grade 3-4 наблюдались у 32% пациентов. Прекратили прием обоих препаратов из-за токсичности 13% и 17% пациентов соответственно. Исследование показало эффективность данной лекарственной комбинации у пациентов с несветлоклеточным ПКР, кроме хромофобного варианта [60]. В 2023 году были опубликованы результаты исследования KEYNOTE-B61, в котором оценивалась эффективность ленватиниба и пембролизумаба для пациентов с генерализованным несветлоклеточным ПКР в качестве первой линии [57]. Прием ленватиниба и введение пембролизумаба осуществлялось в стандартном режиме. Медиана наблюдения составила 14,9 месяца (Q1-Q3: 11,1-17,4); ОО был у 78 из 158 (49%, 95% ДИ: 41-57), включая 9 пациентов (6%) с полным ответом и 69 (44%) с частичным ответом. НЯ Grade 3-4 наблюдались у 81 (51%) из 158 пациентов, самыми распространенными были гипертония 37 (23%) из 158, протеинурия 7 (4%)

из 158 и стоматит 6 (4%) из 158. 8 пациентов умерло из-за сопутствующей патологии во время исследования, ни один летальный исход не связан с лечением [57]. Исследование KEYNOTE-B61 была доказана эффективность комбинации ленватиниба и пембролизумаба в отношении пациентов с генерализованным несветлоклеточным ПКР [57]. С 2014 по 2022 года были опубликованы результаты ряда исследований 2 фазы с небольшими выборками пациентов ESPN [42], RECORD-3 [59], CheckMate 920 [72], ASPEN [41], KEYNOTE-427 [53]. Согласно результатам этих и описанных ранее исследований альтернативными режимами для нПКР могут быть пембролизумаб в монорежиме, пембролизумаб с ленватинибом, ниволумаб в монорежиме, ниволумаб с кабозантинибом или ипилимумабом, кабозантиниб или сунитиниб в монорежиме. Допустимым режимом для второй и последующих линий может быть эверолимус. Отдельно стоит упомянуть о раке собирательных трубочек, так называемая карцинома Беллини. Данный гистологический вариант встречается крайне редко и является крайне агрессивным, рекомендованной лекарственной опцией является комбинация цисплатина с гемцитабином и карбоплатин с гемцитабином (при наличии противопоказаний для цисплатина) [12, 66]. В 2022 году были опубликованы результаты исследования BONSAI [22], включавшего 23 пациента. В данном исследовании кабозантиниб показал эффективность в отношении карциномы Беллини. Больших исследований, посвященных данному гистологическому варианту рака почки, до сих пор не было. В данной главе не будут разбираться исследования, посвященные второй и последующим линиям лекарственной терапии генерализованного ПКР, поскольку не имеют прямого отношения к нашему собственному исследованию.

### **1.3 Лечение ПКР при хронической болезни почек**

#### **1.3.1 Хирургическое лечение и ХБП**

Большинство пациентов с опухолями почек имеют недиагностированную ХБП. В проведенных ранее исследованиях показано, что у 22–36% пациентов,

ожидающих хирургического лечения, имеется ХБП 3А стадии и выше еще до морфологической верификации ЗНО. С учетом протеинурии это количество увеличивается до 45% [28, 64]. Взаимосвязь ПКР и ХБП возможно объясняется общими факторами риска, приводящими к двусторонней причинно-следственной корреляции. Размер опухоли и стадия связаны со снижением функции почки перед операцией. Диаметр опухоли независимо коррелировал со снижением СКФ перед операцией и был связан со стратификацией риска при ХБП [84].

Другое исследование показало, что снижение функции почки на догоспитальном этапе ассоциировано с папиллярным вариантом ПКР [67]. В ряде исследований сравнивали изменение функции почек на фоне хирургического лечения: радикальной нефрэктомии и резекции почки (Таблица 2) [27, 43, 45, 61].

Естественным ответом для поддержания функции почек после потери части паренхимы является компенсаторная гипертрофия. После резекции фильтрационная функция снижается примерно на 10%, при наличии одной почки на 20%; в то время как фильтрационная функция снижается на 32% после радикальной нефрэктомии [35, 38].

Таблица 2 - Последствия хирургического лечения при ПКР и ХБП

Исследование	Количество пациентов	Вид хирургического вмешательства	Функция почек
Lane et al., 2008	1169	резекция	Острое снижение почечной функции сопровождалось стабилизацией. Повышен риск острой дисфункции почки (34%) и развитие терминальной стадии ХБП (36%) у пациентов с 4 стадией ХБП
Clark et al., 2011	1228	резекция	29% пациентов с СКФ 60 спродигрессировали в 3 стадию ХБП или выше

## Продолжение таблицы 2

Исследование	Количество пациентов	Вид хирургического вмешательства	Функция почек
Cho et al., 2011	519	нефрэктомия	Остра дисфункция почек развивалась у 33,7% пациентов
Bravi et al., 2019	1893	резекция	Острая дисфункция почек развивалась у 20% пациентов

Choi et al. рассмотрели компенсацию, измеряя СКФ у пациентов после радикальной нефрэктомии, и отметили статистически значимое изменение СКФ, без значительного изменения объема контралатеральной почки (16,5–18,5%) по данным КТ. Это подразумевает тот факт, что гиперфльтрация может играть большую роль, чем компенсаторная гипертрофия в восстановлении почечной функции [36]. Отдаленные последствия компенсаторной гипертрофии и гиперфльтрации хорошо известны: повышение давления внутри гломерул приводит к травмированию подоцитов, что приводит к вторичному фокальному склерозу гломерул [37]. Пациенты с генерализованным ПКР имеют повышенный риск развития ХБП по ряду причин. Во-первых, часть пациентов имеет недиагностированную ХБП еще до дебюта рака почки. Во-вторых, количество функционирующих нефронов уменьшается вдвое после цНЭ. В-третьих, режимы современной лекарственной терапии ПКР имеют побочные явления.

### 1.3.2 Системная лекарственная терапия и ХБП

Все пациенты с генерализованным ПКР получают лекарственную терапию до или после хирургического лечения. Как описано ранее, эти пациенты уже имеют повышенный риск развития ХБП из-за меньшего количества нефронов. Однако, в этой группе пациентов риск развития ХБП еще выше из-за возможной нефротоксичности получаемых препаратов [65]. Основные схемы лекарственной терапии первой линии были разобраны в разделе 1.2.2.

Группа МКА на данный момент включает ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб и авелумаб. Данные препараты способны вызывать иммуноопосредованную нефротоксичность: ОПП, нарушение обмена электролитов и протеинурию. Последующее развитие ХБП после ОПП может быть более вероятно в группе пациентов, перенесших нефрэктомию, за счет меньшего количества функционирующих нефронов. Мета-анализ 48 исследований показал, что частота развития ОПП на фоне терапии ингибиторами PD-1 составляет около 2,2%, и ОР ОПП составляет 4,19% (95% ДИ, 1,57–11,18) [30]. Пембролизумаб относится к иммунотерапевтическим препаратам и является антителом супрессорному рецептору PD-1 Т-лимфоцитов и способен вызывать побочный эффект в виде иммуноопосредованной нефротоксичности, проявляющуюся развитием протеинурии, электролитных нарушений, увеличением уровня креатинина и мочевины, а в тяжёлых случаях и развитием ОПП [58, 80]. По результатам мета-анализа, включающего 24048 пациентов, частота развития ОПП на фоне иммунотерапии составляет 5,7% (95% ДИ: 3,7–8,2). Факторами развития ОПП являются Ипилимумаб (ОШ: 2,66; 95% ДИ: 1,42–4,98), комбинация ипилимумаба и ниволумаба (ОШ: 2,45; 95% ДИ: 1,4–4,31), ХБП перед началом лечения (ОШ = 2,9; 95% ДИ: 1,65–5,11), старший возраст (ОШ = 1,01; 95% ДИ: 1,00–1,03), экстраренальные НЯ (ОШ = 2,34; 95% ДИ: 1,53–3,59), использование ИПП (ОШ = 2,23; 95% ДИ: 1,88–2,64) и НПВС (ОШ = 2,61; 95% ДИ: 1,90–3,57) [46].

Нефротоксичность увеличивается до 5% при одновременном введении Ипилимумаба и Ниволумаба [26, 50]. Более того нефротоксичность на фоне лечения Ипилимумабом является дозозависимой [32]. В исследовании AXIS сравнивалась клиническая эффективность акситиниба и сорафениба среди пациентов с генерализованным ПКР. Всего у 55% пациентов, получавших акситиниб, было повышение креатинина до 4 мг/дл, в то время как у 41% пациентов, получавших сорафениб, было повышение креатинина любого уровня и у менее 1% было повышение до/или выше 4 мг/дл [31]. В исследовании COMPARZ сравнивали пазопаниб и сунитиниб. У 32% пациентов, получавших пазопаниб, было повышение креатинина, у 1% повышение до 4 мг/дл и ни у кого не развилось ОПП.

В группе сунитиниба у 46% было повышение креатинина, у 1% до 4 мг/дл, в 1% случаев развилось ОПП [54]. В исследовании CABO-SUN сравнивался кабозантиниб и сунитиниб. В группе кабозантиниба у 25% было повышение креатинина, у 3% до 4 мг/дл, в то время как в группе сунитиниба было повышение креатинина у 21% и у 3% до 4 мг/дл [25]. Акситиниб вызывал протеинурию у 36,7% в одном из исследований, однако, не выше 3,5 гр/сутки [23]. Исследование 3 фазы JAVELIN Renal 101 изучало применение авелумаба совместно с акситинибом для распространенного ПКР и не нашло никаких выраженных побочных явлений со стороны почек [22]. Исследование 3 фазы KEYNOTE-426 показало, что вероятность развития ОПП на фоне комбинированной иммунотаргетной терапии пембролизумабом и акситинибом составляет около 1,2% [55]. Стоит обратить внимание, что оба клинических исследования JAVELIN Renal 101 и KEYNOTE-426 не отметили большей частоты побочных явлений со стороны почек на фоне комбинированной иммунотаргетной терапии по сравнению с монотерапией ИТК [68]. Исследование 1 фазы, CheckMate 016, сравнивало два варианта комбинированной иммунотаргетной терапии для пациентов с метастатическим ПКР: совместный прием ниволумаба и пазопаниба с ниволумабом и сунитинибом. Данное исследование показало, что у 33,3% пациентов на фоне терапии ниволумабом и сунитинибом появлялось повышение креатинина разной степени, в то время как в группе пациентов на фоне терапии ниволумабом и пазопанибом аналогичное явление развивалось у 5%. В группе пациентов, получавших ниволумаб и сунитиниб, у 9,1% имело место ОПП, что привело к прекращению терапии [71]. В исследовании III фазы CLEAR НЯ, приводящие к отмене обоих препаратов, в группе ленватиниба и пембролизумаба развивались у 13,4%, протеинурия 3,5 гр в сутки и более у 7,7% [48]. Ингибиторы mTOR (ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих), включая темсиролимус и эверолимус, являются другим классом препаратов для лечения ПКР. Наиболее частым побочным действием на почки является ОПП. Мета-анализ 9 клинических исследований по побочному действию ингибиторов mTOR на почки показал, что нефротоксичность

развивается в 15,7% случаев и грубое нарушение почечной функции у 4,2% пациентов [69].

Таким образом, около трети пациентов с ПКР имеют недиагностированную ХБП на момент дебюта заболевания. Нефрэктомия ведет к прогрессированию ХБП. ХБП не является противопоказанием к проведению иммунотерапии, поскольку частота развития иНЯ идентичная таковой в общей популяции. ИТК и ингибиторы mTOR не обладают высокой нефротоксичностью. На данный момент, по результатам ретроспективных исследований режимы комбинированной лекарственной терапии, рекомендованные к лечению ПКР, не обладают высокой нефротоксичностью. Однако существует повышенный риск развития ХБП на фоне лечения метастатического ПКР после цНЭ. Наибольший интерес представляют режимы двойной иммунотерапии и комбинированной иммунотаргетной терапии, рекомендованные в качестве первой линии для метастатического ПКР. Возникает необходимость в проведении дополнительных исследований в данной группе на большей выборке пациентов, начиная с дебюта заболевания, на предмет развития и прогрессирования ХБП на каждом из этапов лечения. Пациенты с развитием ХБП до начала лекарственной терапии должны наблюдаться с участием нефролога. Возможной тактикой при прогрессировании ХБП на фоне лекарственной терапии может являться редукция дозы в зависимости от скорости СКФ, вплоть до полной отмены. Традиционным методом коррекции иНЯ служит назначение ГКС. Проведение системной терапии на фоне гемодиализа значительно усложняет процесс, поскольку необходимо учитывать фармакокинетику лекарственных средств, размер пор диализатора, скорости потоков крови и диализата [6].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

Диссертация выполнена в виде ретроспективного исследования.

На первом этапе были проанализированы частота и стадии ХБП у 56 пациентов с IV стадией ПКР исходно проведенная до односторонней нефрэктомии.

Далее на втором этапе исследования были проанализированы те же 56 пациентов с IV стадией с включением 44 пациентов с ПКР III стадии после перенесенной односторонней нефрэктомии и все они были разделены на 2 группы, в зависимости от режима противоопухолевой лекарственной терапии (всего 100 пациентов).

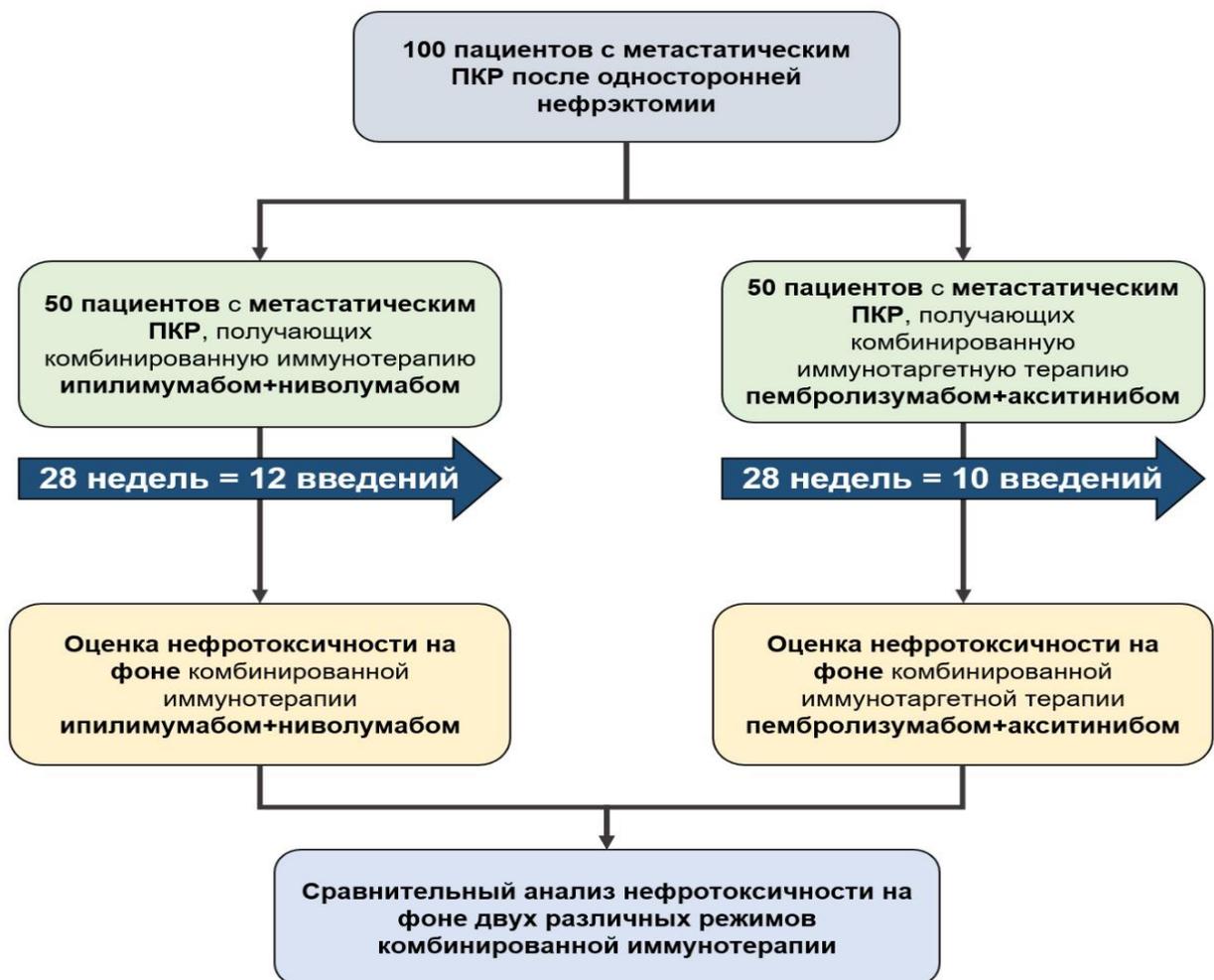


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Две группы формировались при помощи стратифицированной выборки из популяции пациентов, получавших противоопухолевую лекарственную терапию в отделениях круглосуточного и дневного стационаров по химиотерапевтическому профилю в онкологическом центре ГБУЗ ММНКЦ им. С. П. Боткина ДЗМ.

В период с января 2020 года по апрель 2023 года были проанализированы электронные медицинские карты 100 пациентов с почечноклеточным раком, ранее в анамнезе перенесших радикальную нефрэктомия и поставленных на учет московским городским канцер-регистром. Данные пациенты были разделены на 1-ю и 2-ю сравниваемые между собой группы, которые получали системную лекарственную терапию по поводу метастатического ПКР. Показания к назначению лекарственной терапии определялись по результатам комплексного обследования и по показаниям дополнительной патоморфологической верификации (компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и органов малого таза с внутривенным контрастным усилением, магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости и органов малого таза с внутривенным контрастным усилением, МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением). Рентгенологический контроль эффективности лечения осуществлялся каждые 12 недель.

**1-я группа:** 50 пациентов получали комбинированную иммунотерапию по схеме ипилимумаб + ниволумаб в 1-й линии.

Ипилимумаб вводился 1 раз в 3 недели исходя из расчета 1 мг на кг совместно с ниволумабом исходя из расчета 3 мг на кг - 4 раза. Время внутривенной капельной инфузии составляло 90 минут. Для разведения рекомендуется использовать физиологический раствор 0,9% хлорида натрия или 5% раствор глюкозы (декстрозы) до концентрации от 1 до 4 мг/дл. После 4-х совместных введений ниволумаб вводился в режиме 1 раз в 2 недели в той же дозе. Для инфузии использовали систему со стерильным, апирогенным фильтром с диаметром пор от 0,2 до 1,2 мкм и низким коэффициентом связывания белка. Фильтрационная функция единственной почки оценивалась на протяжении 28 недель

комбинированной терапии после каждого курса введения препаратов (суммарно 14 введений).

**2-я группа:** 50 пациентов получили иммунотаргетную терапию пембролизумабом + акситинибом в 1-й линии.

Акситиниб принимался перорально 2 раза в день по 5 мг. Пембролизумаб вводился в\в капельно 1 раз в 3 недели исходя из расчета 2 мг на кг или 200 мг единоразово. Время внутривенной капельной инфузии составляло 30 минут. Фильтрационная функция единственной почки оценивалась на протяжении 28 недель комбинированной терапии после каждого курса введения препаратов (суммарно 10 введений). Сравнительный анализ нефротоксичности лечения генерализованного ПКР у пациентов с единственной почкой на фоне двух режимов комбинированной лекарственной терапии проводился на протяжении 28 недель. Данный временной интервал соответствовал 12-ти введениям препаратов в первой группе и 10-ти введениям во второй группе. Графическое представление дизайна исследования показано на Рисунке 1.

**Критерии включения пациентов в исследование:**

- 1) Мужчины и женщины
- 2) Возраст с 18 лет и старше
- 3) Морфологически верифицированный почечноклеточный светлоклеточный рак
- 4) III-IV стадия
- 5) Односторонняя нефрэктомия на первом этапе противоопухолевого лечения
- 6) При наличии отдаленных метастазов проведение 1-й линии лекарственной терапии по схеме: ипилимумаб + ниволумаб или пембролизумаб + акситиниб
- 7) ECOG 0-2

**Критерии невключения пациентов в исследование:**

- 1) Не почечноклеточный рак и другие его редкие гистологические формы
- 2) I-II стадия

- 3) Пациенты с ПКР без выполнения односторонней нефрэктомии
- 4) Первично-множественные злокачественные опухоли
- 5) Пациенты с распространенным атеросклерозом почечных артерий
- 6) Пациенты с обострением аутоиммунных заболеваний
- 7) Беременность и лактация
- 8) ECOG 3-4

## 2.2 Оцениваемые в ходе формирования выборки параметры

У всех пациентов была собрана информация относительно возраста и пола на момент начала проведения комбинированной иммунотерапии, вида получаемой противоопухолевой комбинированной лекарственной терапии, наличия ранее проведенного хирургического лечения, а также особенностей соматического статуса (наличие в анамнезе АГ или сахарного диабета (СД)). Также оценивался прием антигипертензивных, анальгетических, антикоагулянтных или иных препаратов, которые могут оказать влияние на рСКФ.

Таблица 3 – Индивидуальная регистрационная карта с параметрами

	0*	1**	2***
Гистологический тип опухоли	+		
Стадия заболевания по TNM	+	+	
Наличие хронических заболеваний	+	+	
Наличие ХБП	+	+	+
Стадия ХБП	+	+	+
Наличие ОПП			+
Креатинин		+	+
Мочевина		+	+
рСКФ		+	+
Гемоглобин		+	+
Гематокрит		+	+

*\*0-я точка оценки параметров – на момент нефрэктомии, \*\*1-ая точка оценки параметров – перед началом комбинированной иммунотерапии, \*\*\*2-я и последующие точки оценки параметров – после каждого введения препаратов (суммарно 12 введений)*

Забор венозной крови проводили из кубитальной вены утром натощак, после 8 часов голодания. Первый забор крови осуществлялся непосредственно перед введением препарата, последующие заборы в промежутках между посещениями дневного стационара. Расчет СКФ проводили по креатинину с применением формулы СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, 2012), как наиболее информативной в практике врача-онколога [8].

### **Критерии оценки нефротоксичности**

Для оценки почечного повреждения в процессе комбинированной иммунотерапии у пациентов с единственной почкой нами были выбраны следующие критерии:

- Развитие ОПП в ходе лечения. ОПП определяется как повышение уровня креатинина сыворотки в  $\geq 1,5$  раза от исходного уровня, которое известно или предположительно произошло в течение предыдущих 7 дней; или повышение уровня креатинина сыворотки на  $\geq 26,5$  мкмоль/л в течение 48 часов; или олигурия (объем мочи  $< 0,5$  мл/кг в час в течение 6 часов);
- Снижение рСКФ ниже 60 у пациентов с исходным уровнем СКФ более 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- Ухудшение степени ранее присутствовавшей ХБП в соответствии с классификацией стадий ХБП по уровню СКФ.

### **2.3 Клиническая характеристика пациентов**

В ретроспективное исследование было включено 100 пациентов (73% - мужчины и 27% - женщины) с метастатическим ПКР группы промежуточного и неблагоприятного прогноза, которым ранее по поводу основного заболевания выполнена односторонняя радикальная нефрэктомия. 50 пациентов 1 группы получали комбинированную иммунотерапию по схеме ипилимумаб + ниволумаб, 50 пациентов из 2 группы – иммунотаргетную терапию по схеме пембролизумаб + акситиниб. Средний возраст пациентов составил 59,7 лет. Сравнительная характеристика параметров пациентов в зависимости от группы лечения до начала

иммунотерапии представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика параметров пациентов в зависимости от группы лечения до начала иммунотерапии

Параметры	Ипилимуаб + ниволумаб	Пембролизумаб + акситиниб	p
Возраст, медиана, (Q1-Q3)	57,0 (52,0-64,5)	63,0 (57,5-67,0)	<b>0,019</b>
Пол:			0,499**
• Мужчины, % (n)	76,0% (38)	70,0% (35)	
• Женщины, % (n)	24,0% (12)	30,0% (15)	
pT:			0,846
• pT1, % (n)	2,1% (1)	2,3% (1)	
• pT2, % (n)	8,3% (4)	11,4% (5)	
• pT3, % (n)	75,0% (36)	77,3% (34)	
• pT4, % (n)	14,6% (7)	9,1% (4)	
pN:			0,575*
• pN0, % (n)	76,6% (36)	74,4% (32)	
• pN1, % (n)	23,4% (11)	23,3% (10)	
• pN2, % (n)	0%	2,3% (1)	
pM:			0,398*
• pM0, % (n)	38,0% (19)	30,0% (15)	
• pM1, % (n)	62,0% (31)	70,0% (35)	
Стадия:			0,509**
• III, % (n)	32,0% (16)	26,0% (13)	
• IV, % (n)	68,0% (34)	74,0% (37)	
Гистологический тип:			0,261*
• светлоклеточный	98,0% (49)	88,0% (44)	
• саркоматоидный	2,0% (1)	2,0% (1)	
• папиллярный	0%	6,0% (3)	
• транслокационный	0%	2,0% (1)	
• хромофобный	0%	2,0% (1)	
Хронические заболевания, % (n)			0,157*
• Нет заболеваний	36,0% (18)	50,0% (25)	
• АГ или СД или АГ и СД	64,0% (32)	50,0% (25)	
Наличие ХБП до выполнения нефрэктомии	0%	0%	1,000***

\*критерий Хи-квадрат, \*\*Хи-квадрат с поправкой Йейтса, \*\*\*точный критерий Фишера

Как видно из данных представленных в Таблице 4, единственным параметром, статистически значимо отличающимся у пациентов в группах

ипилимумаб + ниволумаб и пембролизумаб + акситиниб был возраст. Пациенты, получавшие пембролизумаб + акситиниб, были несколько старше. Частота распределения мужчин и женщин в двух группах оказалась сопоставима. Распределение пациентов с учётом классификации ПКР по TNM в двух изучаемых группах также статистически значимо не отличалось. Возрастно-половые особенности пациентов общей выборки, а также каждой из групп по отдельности показано на Рисунке 2.

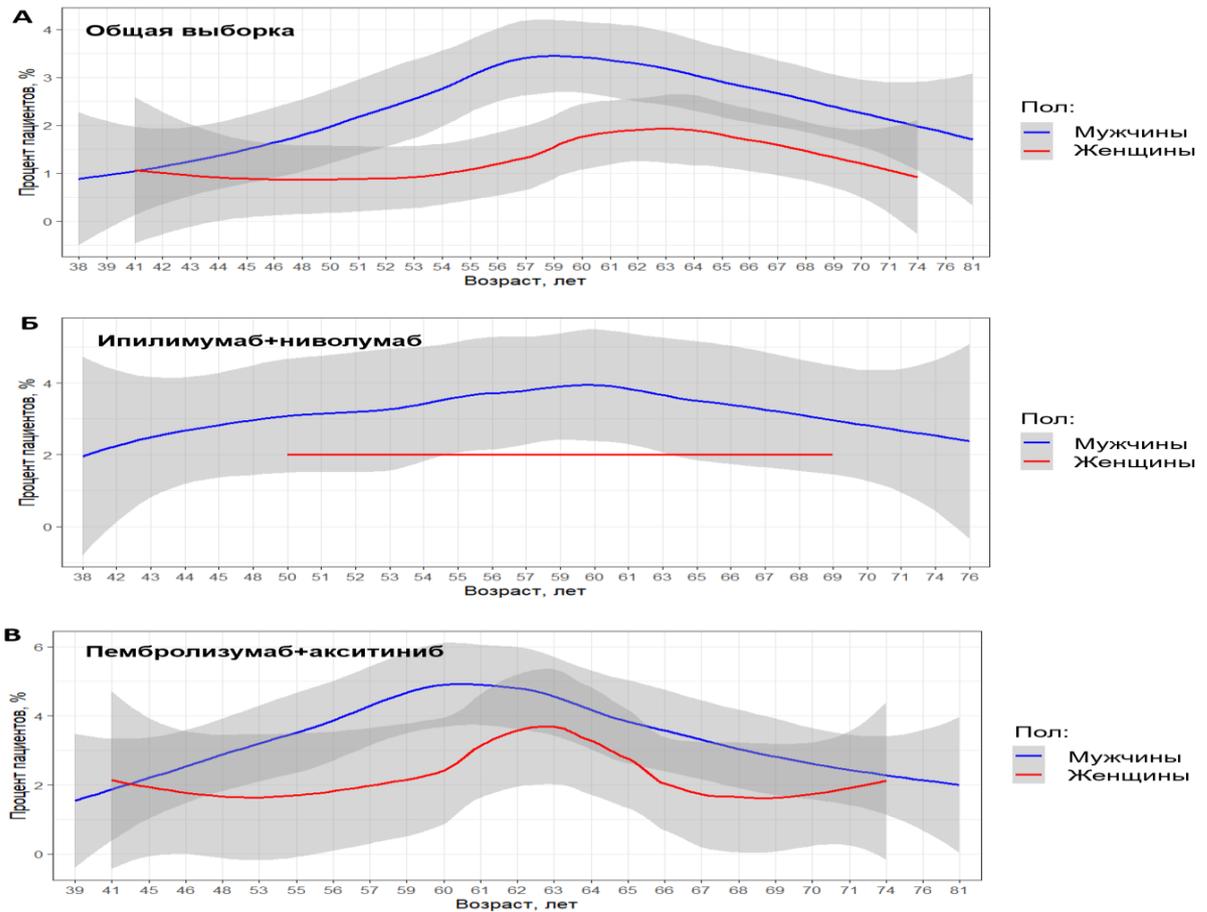


Рисунок 2 – Возрастно-половое распределение пациентов в общей выборки (А), в группе пациентов ипилимумаб + ниволумаб (Б), в группе пациентов пембролизумаб + акситиниб (В)

## 2.4 Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения RStudio на языке программирования R. Визуализация

графиков, помимо RStudio, выполнялась с использованием STATISTICA 12. Количественные переменные были представлены в виде средних значений и стандартных отклонений (SD). Сравнение количественных переменных в двух независимых выборках проводилось с использованием Т-критерия Стьюдента. Номинальные переменные были представлены в виде абсолютных значений (n) и частотных характеристик (%). Сравнение номинальных переменных проводилось с использованием критериев Хи-квадрат или с поправкой Йейтса. При сравнении факта нефротоксичности в разных временных точках внутри каждой выборки использовался тест МакНемара, при сравнении факта нефротоксичности в разных временных точках в двух разных группах – критерий Хи-квадрат. Изменяющиеся в динамике показатели фильтрационной функции почки (креатинин, мочевины, СКФ), а также гемоглобин и гематокрит представлены в виде совокупных средних (LS-means, LS-средние) и 95% доверительных интервалов (ДИ). При оценке разницы показателей между группами или между первой и последующими введениями препаратов использовались значения дельта LS-средних ( $\Delta$ ) с расчетом стандартных ошибок (SE). При оценке динамики показателей, их сравнении с базовыми значениями, оценке влияния группы лечения на показатели в динамике и попарном сравнении показателей в разных контрольных точках между группами использовались обобщённые линейные смешанные модели (Generalized linear mixed model) с дальнейшим дисперсионным анализом моделей (ANOVA). При оценке факторов, ассоциированных с нефротоксичностью при иммунотерапии использовался линейный регрессионный анализ с расчётом коэффициентов линейной регрессии B и 95% ДИ, они показывали, на какую величину изменяется значение показателей фильтрационной функции почки (креатинин, мочевины и СКФ) при наличии фактора риска или при изменении характеристик пациентов до начала иммунотерапии. При использовании каждого анализа различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Частота встречаемости и стадии ХБП у пациентов с почечноклеточным раком IV стадии до циторедуктивной нефрэктомии

Поскольку у пациентов с IV стадией после циторедуктивной нефрэктомии лекарственная терапия начинается практически сразу после хирургического лечения корректно было оценить стадию ХБП исходно и до операции.

Всего пациентов с IV стадией рака почки в настоящем исследовании 71. До циторедуктивной нефрэктомии уровень рСКФ известен у 56 пациентов. Из них пациентов с ХБП – 45 (80,3%): 2 стадия – 28 (50%), 3А стадия – 13 (23,2%), 3Б стадия – 3 (5,3%) и 1 пациент (1,8%) с 4ой стадией. У 11 пациентов (19,7%) рСКФ выше 90, что говорит об отсутствии у них клинически значимого снижения фильтрационной функции почек до циторедуктивной нефрэктомии и лекарственной терапии.

При более детальном изучение каждой подгруппы пациентов распределение по стадиям ХБП следующее. В группе Ипилимумаб + Ниволумаб рСКФ до циторедуктивной нефрэктомии известен у 25 пациентов и распределение по стадиям ХБП следующее: 2 стадия - 14 пациентов (56%), 3А стадия – 6 (24%). У 5 пациентов (20%) в этой группе рСКФ выше 90.



Рисунок 3 – ХБП у пациентов с IV стадией рака почки до циторедуктивной нефрэктомии



Рисунок 4 – ХБП у пациентов с IV стадией рака почки до циторедуктивной нефрэктомии в группе Ипилимумаб + Ниволумаб

В группе Пембролизумаб + Акситиниб СКФ до циторедуктивной нефрэктомии известен у 31 пациента и распределение по стадиям ХБП следующее: 2 стадия – 14 пациентов (45,2%), 3А стадия – 7 пациентов (22,6%), 3Б стадия – 3 пациента (9,7%), 4 стадия - 1 пациент (3,2%). У 6 пациентов (19,3%) в этой группе рСКФ выше 90. Более информативное распределение по стадиям ХБП в этой группе скорее всего было связано с выборкой и не является принципиальным.



Рисунок 5 – ХБП у пациентов с IV стадией рака почки до циторедуктивной нефрэктомии в группе Пембролизумаб + Акситиниб

По результатам анализа фильтрационной функции почек пациентов с IV стадией рака почки до циторедуктивной нефрэктомии и лекарственной терапии у трети пациентов ХБП 3А стадия и выше, еще у половины (28 из 56 = 50%) пациентов фильтрационная функция снижена до ХБП 2 стадии. Таким образом, 4 из 5 пациентов с генерализованным раком почки (45 из 56 = 80,3%) уже находятся в группе риска по дальнейшему снижению фильтрационной функции до хирургического лечения и около трети пациентов (17 из 56 = 30,3%) потенциально могут являться претендентами на заместительную почечную терапию после комбинированного лечения (хирургическое + лекарственное) по основному заболеванию.

Подробно возможные механизмы развития ХБП в пациентов с раком почки разобраны в разделе обзора литературы.

### **3.2 Частота встречаемости и стадии ХБП у пациентов с почечноклеточным раком III–IV стадий после односторонней нефрэктомии**

При оценке фильтрационной функции почки у 100 пациентов с ПКР III-IV стадий после односторонней нефрэктомии установлено, что у подавляющего большинства пациентов (80%, 73 человека) отмечается снижение рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> с развитием ХБП 3а стадии и выше. Только у 20% пациентов (18 человек) рСКФ оставалась выше 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. При оценке стадии ХБП, развившейся у пациентов с ПКР III-IV стадии после односторонней нефрэктомии, было установлено, что в 51% случаев (46 человек) отмечается ХБП 3а стадии, в 25% случаев (23 человека) – ХБП 3б стадии и в 4% случаев (4 человека) – ХБП 4 стадии. Подробные результаты анализа фильтрационной функции единственной почки у пациентов с ПКР III–IV стадии после односторонней нефрэктомии представлены в Таблице 5.

Графическое представление стадии ХБП у пациентов с ПКР III–IV стадии после односторонней нефрэктомии показано на Рисунке 6.

Таблица 5 – Стадии ХБП у пациентов с ПКР III–IV стадии после односторонней нефрэктомии

Параметр	Значение
• рСКФ > 90 мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	3% (3)
• Стадия 2	17% (15)
• Стадия 3а	51% (46)
• Стадия 3б	25% (23)
• Стадия 4	4% (4)

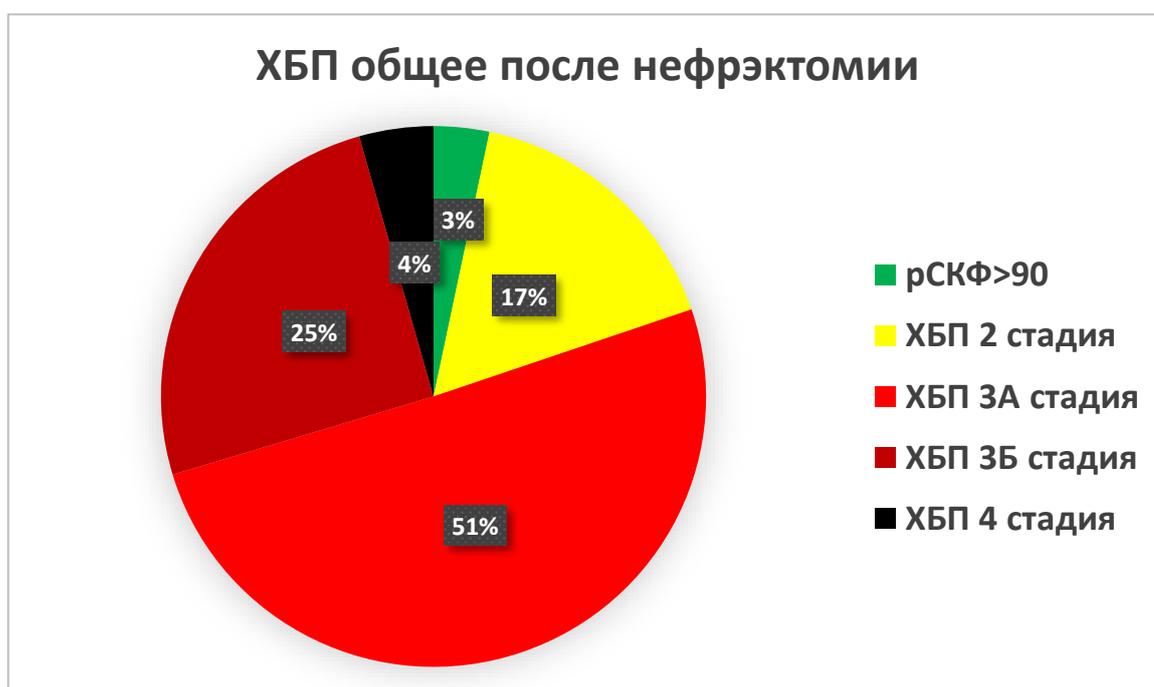


Рисунок 6 – Стадии ХБП у пациентов с ПКР III–IV стадии после односторонней нефрэктомии

При оценке фильтрационной функции почки у пациентов с ПКР III–IV стадии после односторонней нефрэктомии в зависимости от назначаемого в дальнейшем режима иммунотерапии было выявлено, что частота развития ХБП с рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> после операции в обеих группах оказалась сопоставима ( $p=0,675$ ). Так, в группе пациентов, которые получали лечение Ипилиумаб + Ниволумаб частота ХБП с рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> до начала иммунотерапии составила 83,0%, в то время как в группе Пембролизумаб + Акситиниб – 77,3%.

Аналогичным образом не отмечалось различий в изучаемых группах и по стадиям ХБП до начала иммунотерапии ( $p=0,976$ ).

При сравнении показателей фильтрационной функции почки до начала иммунотерапии в группах Ипилиумаб + Ниволумаб и Пембролизумаб + Акситиниб средние значения креатинина, мочевины и рСКФ оказались сопоставимы ( $p=0,393$ ,  $0,937$  и  $0,871$  соответственно), что, тем самым, позволило проводить дальнейший анализ сравнительной оценки послеоперационных параметров фильтрационной функции (раздел 3.4). Подробные результаты анализа основных показателей фильтрационной функции почки у пациентов с ПКР III–IV стадии после односторонней нефрэктомии представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Анализ показателей фильтрационной функции почки у пациентов с ПКР III–IV стадии после односторонней нефрэктомии

Параметр	Группа		p
	Ипи + Ниво	Пембро + Акси	
ХБП с рСКФ < 60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup>			0,675**
• Есть	83,0% (39)	77,3% (34)	
• Нет	17,0% (8)	22,7% (10)	
Стадия ХБП			0,976*
• Стадия 3а	64,1% (25)	61,8% (21)	
• Стадия 3б	30,8% (12)	32,3% (11)	
• Стадия 4	5,1% (2)	5,9% (2)	
Креатинин, мкмоль/л, среднее±SD	129,0±34,6	123,4±25,6	0,393
Мочевина, ммоль/л, среднее±SD	8,0±2,8	8,0±2,6	0,937
рСКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , среднее±SD	52,4±14,2	51,9±15,0	0,871

\*Критерий Хи-квадрат, \*\*Хи-квадрат с поправкой Йейтса

Графическое представление стадий ХБП у пациентов с ПКР III–IV стадии после односторонней нефрэктомии в зависимости от применяемого в дальнейшем режима лекарственной терапии показано на Рисунках 7 и 8.



Рисунок 7 – Стадии ХБП у пациентов с ПКР III–IV стадии после нефрэктомии в группе Ипилимумаба и Ниволумаба до начала лекарственной терапии

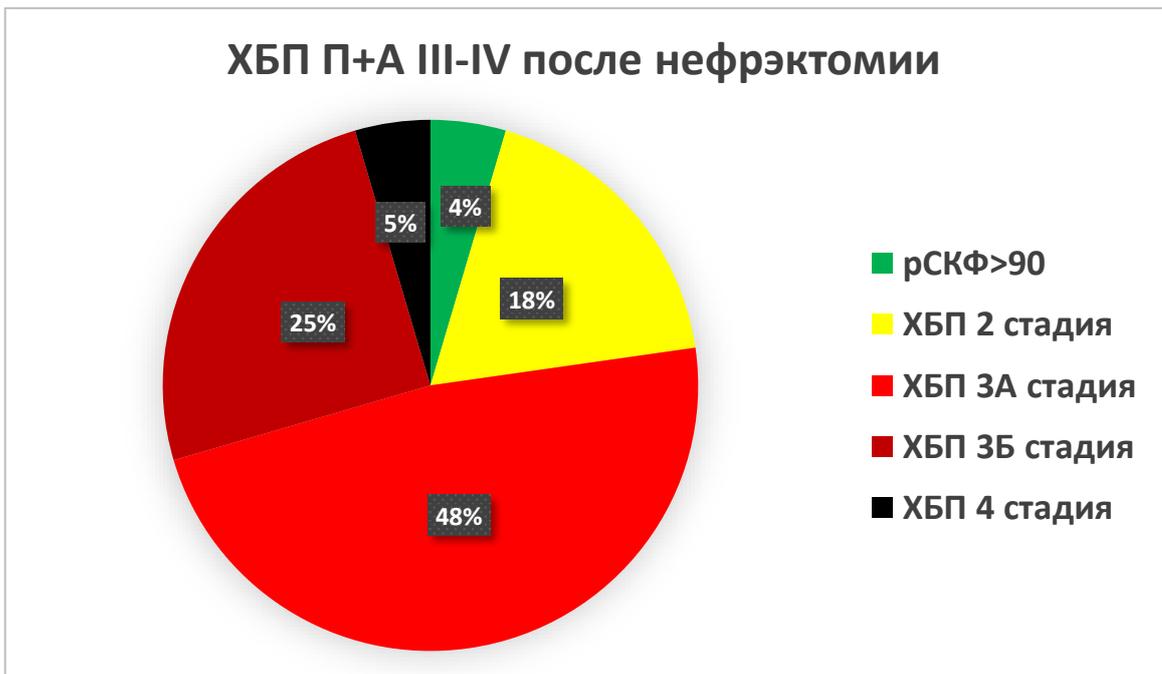


Рисунок 8 – Стадии ХБП у пациентов с ПКР III–IV стадии после нефрэктомии в группе Пембролизумаба и Акситиниба до начала лекарственной терапии

Помимо анализа фильтрационной функции единственной почки был подсчитан временной промежуток между нефрэктомией и началом лекарственной терапии. У 14 пациентов из 100 лекарственная терапия начиналась спустя более чем

год, после хирургического вмешательства. У остальных 86 пациентов распределение по срокам начала лекарственной терапии распределение было следующее: 1й месяц после нефрэктомии – 18 пациентов, 2ой месяц – 32 пациента, 3й месяц – 11 пациентов, 4й месяц – 8 пациентов, 5й месяц – 6 пациентов, 6й месяц – 2 пациента, 7й месяц – 3 пациента, 9й месяц – 1 пациент, 11й месяц – 3 пациента, 12й месяц – 2 пациента. Графическое представление сроков начала лекарственной терапии представлено на Рисунке 9.

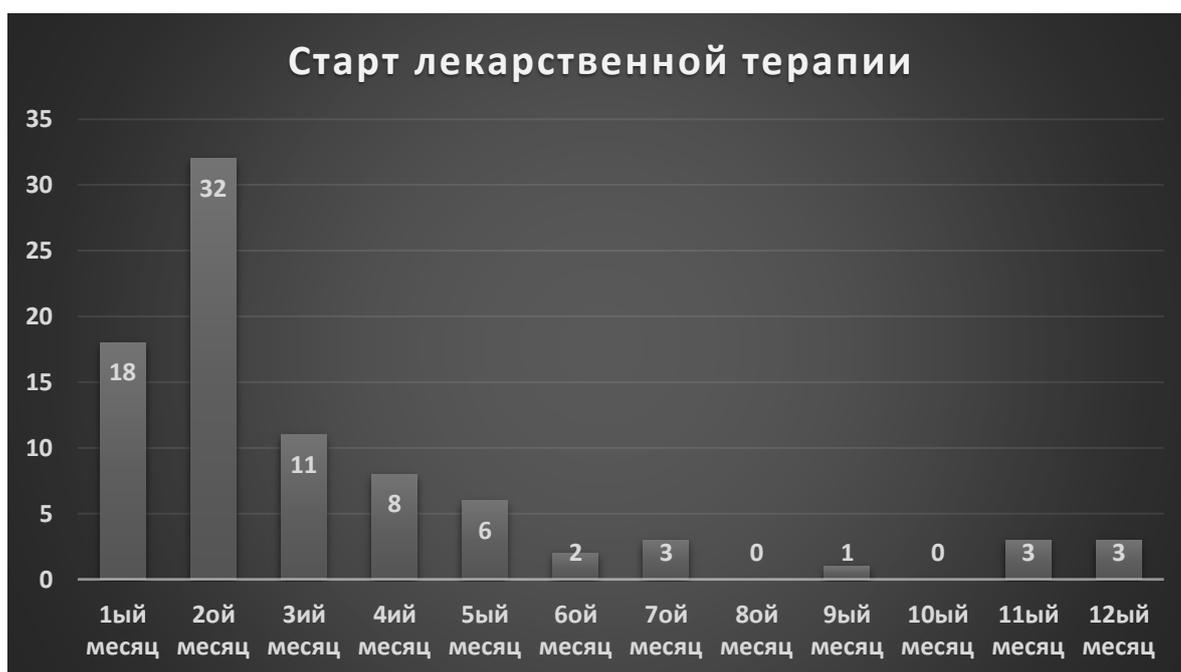


Рисунок 9 – сроки начала лекарственной терапии после нефрэктомии

На данном графике наглядно видно, что большинство пациентов начинают лекарственную терапию в первые 3 месяца после нефрэктомии: 61 из 100 (61%), это преимущественно пациенты с IV стадией рака почки и адьювантный режим для пациентов с III стадией рака почки промежуточного и высокого риска рецидива после радикального хирургического лечения.

При попарном сравнении групп распределение следующее: группа Ипилимумаб + Ниволумаб 1й месяц – 12 пациентов, 2ой месяц – 11 пациентов, 3й месяц – 7 пациентов, 4й месяц – 3 пациента, 5й месяц – 3 пациента, 7й месяц – 3 пациента, 9й месяц – 1 пациент, 11й месяц – 3 пациента, 12й месяц – 1 пациент,

остальные 6 пациентов начали лекарственную терапию спустя более, чем год после нефрэктомии.

Группа Пембролизумаб + Акситиниб 1й месяц – 6 пациентов, 2ой месяц – 21 пациент, 3й месяц – 4 пациента, 4й месяц – 5 пациентов, 5й месяц – 3 пациента, 6й месяц – 2 пациента, 12й месяц – 1 пациент, остальные 8 пациентов начали лекарственную терапию спустя более, чем год после нефрэктомии. Графическое представление попарного сравнения сроков начала лекарственной терапии в обеих группах представлено на Рисунке 10.

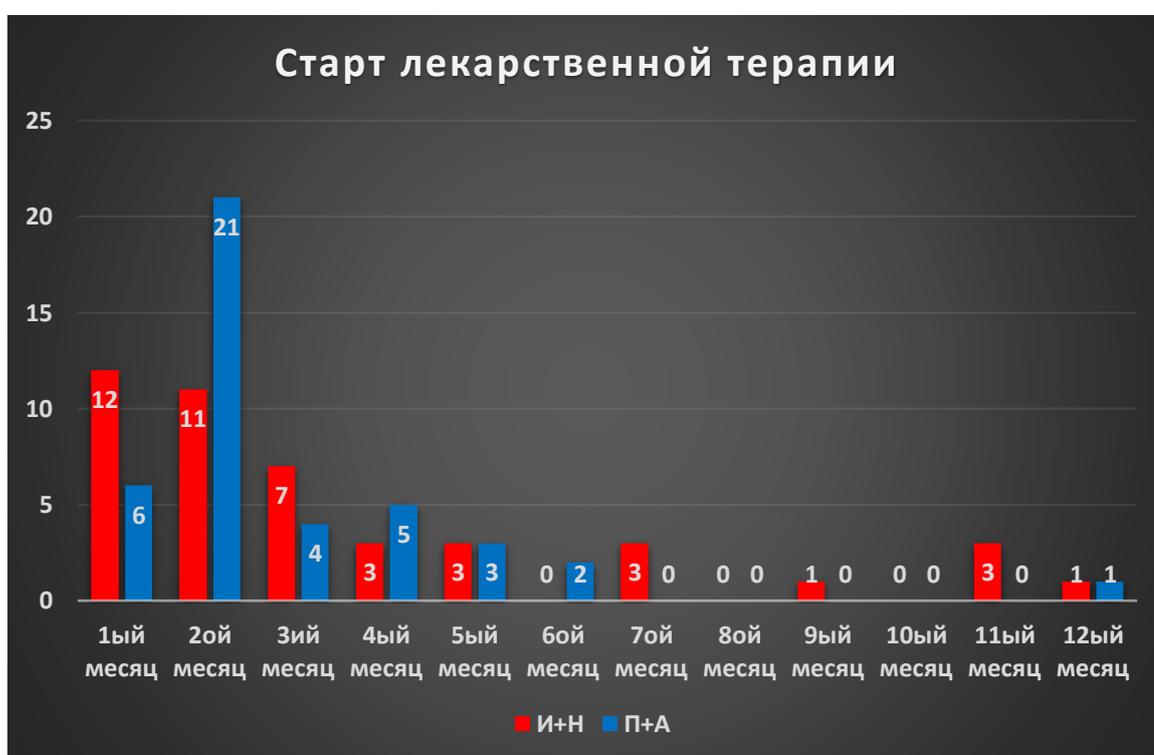


Рисунок 10 – Попарное сравнение сроков начала лекарственной терапии в обеих группах после нефрэктомии

На графике при попарном сравнении сроков начала лекарственной терапии в обеих группах большинству пациентов: 30 из 50 (60%) в группе Ипилимумаб и Ниволумаб и 31 из 50 (62%) в группе Пембролизумаб и Акситиниб начинали терапию в первые 3 месяца после нефрэктомии.

Эти данные исключают викарную гипертрофию единственной почки у большинства пациентов в обеих группах.

### 3.3 Частота и степень нефротоксичности при комбинированной иммунотерапии (ипилимумаб + ниволумаб) в 1-й линии при почечноклеточном раке у пациентов с единственной почкой

На следующем этапе настоящего исследования нами были оценены частота и степень снижения фильтрационной функции единственной почки при комбинированной иммунотерапии Ипилимумабом + Ниволумабом у пациентов с генерализованным ПКР. Как было сказано выше, в качестве контрольных точек были взяты периоды 14 и 28 недель с момента начала терапии (5 и 12 введений соответственно). В соответствие с выбранными нами критериями, нефротоксичность после 1-го введения иммунотерапии Ипилимумабом + Ниволумабом отмечалась у 22,6% пациентов и оказалось максимальной после 11-го введения – 36,4% пациентов. При сравнении факта наличия нефротоксичности после каждого введения препаратов с нефротоксичностью после первого введения статистически значимых различий обнаружено не было. Данные по наличию нефротоксичности после каждого введения препаратов представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Распространённость нефротоксичности после каждого введения иммунотерапии Ипилимумабом + Ниволумабом

Введение	Нефротоксичность, % (n)	p (по сравнению с 1-ой точкой)
1 (n=31)	22,6% (7)	-
2 (n=31)	22,6% (7)	0,736
3 (n=30)	20,0% (6)	0,983
4 (n=27)	29,6% (8)	0,258
5 (n=22)	27,3% (6)	0,232
6 (n=22)	27,3% (6)	0,522
7 (n=17)	17,6% (3)	0,920
8 (n=16)	12,5% (2)	0,868
9 (n=12)	33,3% (4)	0,197
10 (n=17)	17,6% (3)	0,788
11 (n=11)	36,4% (4)	0,099
12 (n=13)	7,7% (1)	0,419

Графическое представление динамики нефротоксичности представлено на Рисунке 11. Как видно из представленного рисунка, общая динамика изменения

нефротоксичности после каждого введения иммунотерапии Ипилимумабом + Ниволумабом оказалась статистически незначимой как при оценке в первой контрольной точке (5 введений или 14 недель), так и при оценке во второй контрольной точке (12 введений, 28 недель) ( $p$  для общей динамики изменений составило 0,849 и 0,724 соответственно).

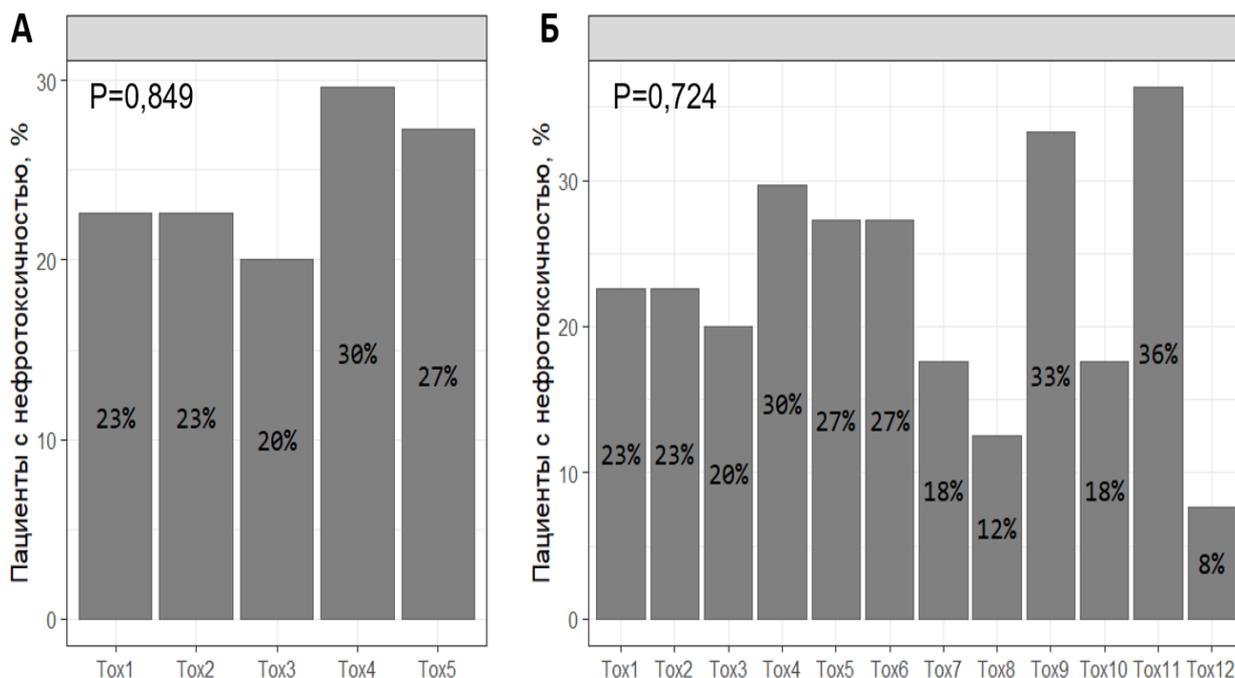


Рисунок 11 – Динамика изменения нефротоксичности при оценке после 5-го (А) и после 12-го введения (Б) у пациентов из группы Ипилимуаб + Ниволумаб

ОПП отмечалось после 1-го введения ипилимуаб + ниволумаб у 10% при метастатическом ПКР у пациентов с единственной почкой. Максимальное развитие ОПП отмечалось у пациентов после 10-го введения (25%). При этом общая динамика частоты ОПП оказалась статистически незначимой ( $p=0,999$ ). При сравнении максимальной частоты ОПП и минимальной после 1-го введения (10%) и после 10-го введения (25%) соответственно, различия также были статистически незначимыми ( $p=0,528$ ). Аналогичным образом, при попарном сравнении частоты ОПП между всеми точками статистически значимых различий выявлено не было ( $p>0,05$ ). Визуальное представление развития эпизодов ОПП на фоне иммунотерапии ипилимуаба + ниволумаба представлено на Рисунке 12.

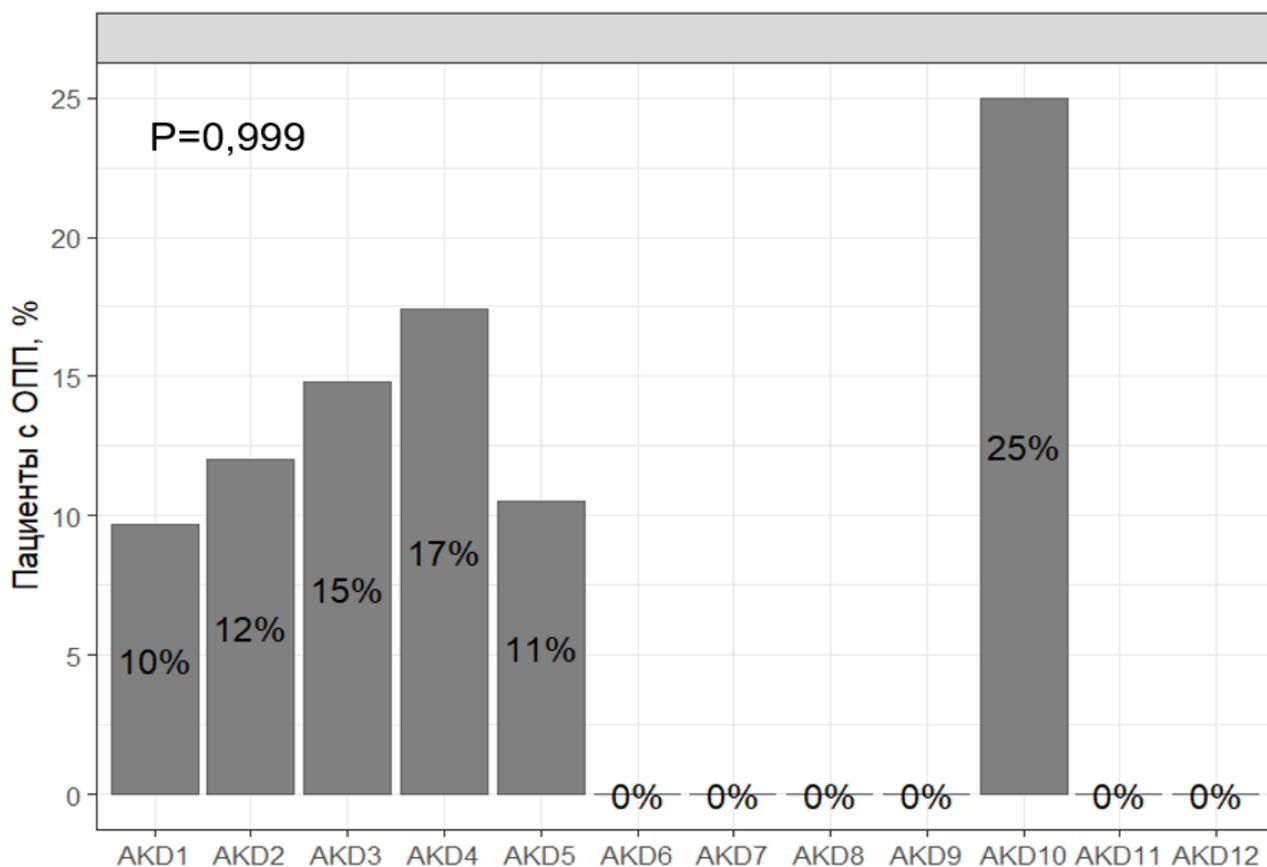


Рисунок 12 – Частота развития острого почечного повреждения в течение 28 недель комбинированной иммунотерапии (ипилимуаб + ниволумаб) у пациентов метастатическим почечноклеточным раком с единственной почкой

Дополнительно нами была оценена динамика показателей фильтрационной функции почки – креатинина, мочевины и рСКФ. В Таблице 8 представлены LS-средние значения показателей фильтрационной функции почки после каждого введения препаратов у пациентов из группы лечения Ипилимумабом + Ниволумабом.

Как видно из представленной Таблицы 8, средние значения креатинина на фоне проведения иммунотерапии повысились по сравнению с исходным значением до первого введения максимально до 160,3 мкмоль/л после 3-го введения. Такое повышение сохранялось и после 5-го, и после 12-го введения препаратов. Аналогичная закономерность отмечалась и для мочевины, которая после каждого введения оказалась выше, чем до начала терапии. рСКФ после каждого введения оказалась несколько ниже, чем до начала терапии.

Таблица 8 – Средние значения креатинина, мочевины и рСКФ после каждого введения препаратов у пациентов из группы лечения Ипилимуабом + Ниволумабом

Введение препаратов	Креатинин, мкмоль/л;	Мочевина, ммоль/л;	рСКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> ;
	LS-средние (95%ДИ)		
До введения	127,8 (108,3-147,4)	8,1 (6,8-9,5)	52,7 (47,9-57,5)
1	134,8 (113,2-156,4)	9,4 (7,9-10,9)	52,7 (47,5-57,8)
2	159,7 (138,1-181,4)	10,1 (8,6-11,6)	50,3 (45,2-55,5)
3	160,3 (138,4-182,2)	10,2 (8,7-11,7)	49,9 (44,7-55,1)
4	151,6 (128,8-174,4)	9,6 (8,1-11,2)	48,9 (43,6-54,3)
5	143,5 (119,5-167,5)	10,2 (8,5-11,9)	49,4 (43,8-55,0)
6	139,7 (115,4-164,0)	9,4 (7,8-11,1)	50,2 (44,5-55,8)
7	138,8 (112,3-165,2)	9,8 (7,9-11,6)	53,1 (47,1-59,1)
8	138,4 (110,8-165,9)	9,6 (7,5-11,7)	51,4 (45,2-57,7)
9	146,4 (116,7-176,1)	8,3 (6,2-10,5)	49,1 (42,4-55,8)
10	147,9 (121,5-174,4)	9,3 (7,3-11,2)	48,5 (42,5-54,5)
11	146,8 (117,1-176,5)	9,1 (6,9-11,4)	49,7 (43,0-56,3)
12	138,1 (108,3-167,9)	9,2 (7,0-11,4)	53,1 (46,5-59,8)

Для оценки статистической значимости различий между показателями фильтрационной функции почки после каждого введения по сравнению с исходным значением до начала терапии нами была оценена разность изменения средних показателей ( $\Delta$ ). Результаты значений  $\Delta$ LS-средних показателей креатинина, мочевины и рСКФ представлены в Таблице 9.

Как видно из представленной Таблицы 9, креатинин статистически значимо повышался по сравнению с исходным значением до терапии в среднем на 32,2 мкмоль/л после 2-го введения препаратов ( $p < 0,001$ ), на 33,1 мкмоль/л после 3-го введения препаратов ( $p < 0,001$ ), на 24,4 мкмоль/л после 4-го введения препаратов ( $p = 0,003$ ), а также на 20,9 мкмоль/л после 10-го введения препаратов ( $p = 0,029$ ).

Повышение креатинина после остальных введений по сравнению с базовым значением до начала иммунотерапии оказалось статистически незначимым. При оценке динамики изменений концентрации мочевины сыворотки у пациентов из группы лечения Ипилимумабом + Ниволумабом статистически значимое повышение по сравнению с исходным значением до начала терапии наблюдалось на 2,0 ммоль/л после 2-го введения препаратов ( $p=0,001$ ), на 2,1 ммоль/л после 3-го введения препаратов ( $p=0,001$ ), на 1,5 ммоль/л после 4-го введения препаратов ( $p=0,023$ ), на 2,1 ммоль/л после 5-го введения препаратов ( $p=0,003$ ) и на 1,7 ммоль/л после 7-го введения препаратов ( $p=0,031$ ). Повышение мочевины после остальных введений иммунотерапии пациентам из группы лечения Ипилимумабом + Ниволумабом оказалось статистически незначимым.

При оценке динамики рСКФ после подавляющего большинства введений препаратов отмечалось снижение рСКФ по сравнению с исходным значением, однако статистически значимых изменений рСКФ не отмечалось. Как было сказано выше, подробные результаты сравнения представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Изменение средних значений креатинина, мочевины и рСКФ после каждого введения препаратов у пациентов из группы лечения Ипилимумабом + Ниволумабом

Введение препаратов	Креатинин, мкмоль/л	p	Мочевина, ммоль/л	p	рСКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	p
	ΔLS-средние ± SE					
0-1	6,9±7,8	0,375	1,2±0,6	0,057	0,0±2,0	0,993
0-2	32,2±7,8	<b>&lt;0,001</b>	2,0±0,6	<b>0,001</b>	-2,4±2,0	0,221
0-3	33,1±7,9	<b>&lt;0,001</b>	2,1±0,6	<b>0,001</b>	-2,8±2,0	0,160
0-4	24,4±8,2	<b>0,003</b>	1,5±0,7	<b>0,023</b>	-3,9±2,1	0,065
0-5	16,4±8,7	0,059	2,1±0,7	<b>0,003</b>	-3,4±2,2	0,122
0-6	12,7±8,8	0,150	1,4±0,7	0,052	-2,7±2,2	0,231
0-7	11,8±9,6	0,217	1,7±0,8	<b>0,031</b>	0,3±2,4	0,913
0-8	11,5±10,0	0,248	1,5±0,9	0,082	-1,4±2,5	0,575
0-9	19,6±10,8	0,069	0,3±0,9	0,760	-3,8±2,7	0,169
0-10	20,9±9,6	<b>0,029</b>	1,2±0,8	0,133	-4,3±2,4	0,076
0-11	19,9±10,8	0,066	1,1±1,0	0,263	-3,1±2,7	0,255
0-12	11,3±10,8	0,294	1,1±0,9	0,208	0,2±2,7	0,946

Графическое представление динамики креатинина и мочевины сыворотки и рСКФ в течение 14 недель после начала терапии (5 введений) для пациентов из группы лечения Ипилимуабом + Ниволумабом представлено на Рисунке 13. Несмотря на наличие статистически значимых изменений показателей почечной функции по сравнению с исходным значением в отдельных контрольных точках, общая динамика креатинина, мочевины и рСКФ на протяжении 14 недель после начала терапии оставалась статистически незначимой ( $p=0,186$ ,  $p=0,258$  и  $p=0,698$  соответственно).

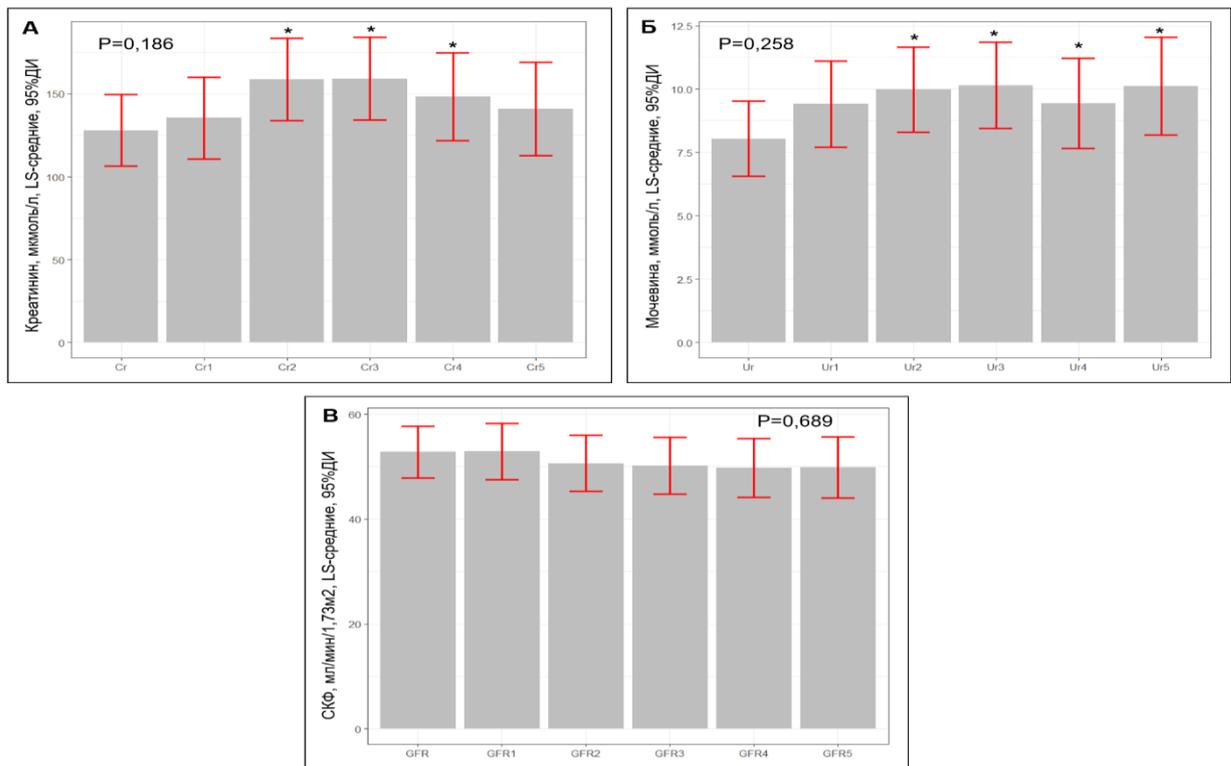


Рисунок 13 – Динамика креатинина, мочевины и рСКФ в течение 14 недель после начала терапии Ипилимуабом + Ниволумабом: А – креатинин, Б – мочевина, В – рСКФ

Примечание - астериксом (\*) обозначены значения показателей, статистически значимо отличающиеся от базового уровня.

Графическое представление динамики креатинина и мочевины сыворотки и рСКФ в течение 28 недель после начала терапии (12 введений) для пациентов из группы лечения Ипилимуабом + Ниволумабом представлено на Рисунке 14. Несмотря на наличие статистически значимых изменений показателей почечной

функции по сравнению с базовым значением в отдельных контрольных точках, общая динамика креатинина, мочевины и рСКФ на протяжении 28 недель после начала терапии оставалась статистически незначимой ( $p=0,243$ ,  $p=0,454$  и  $p=0,792$  соответственно).

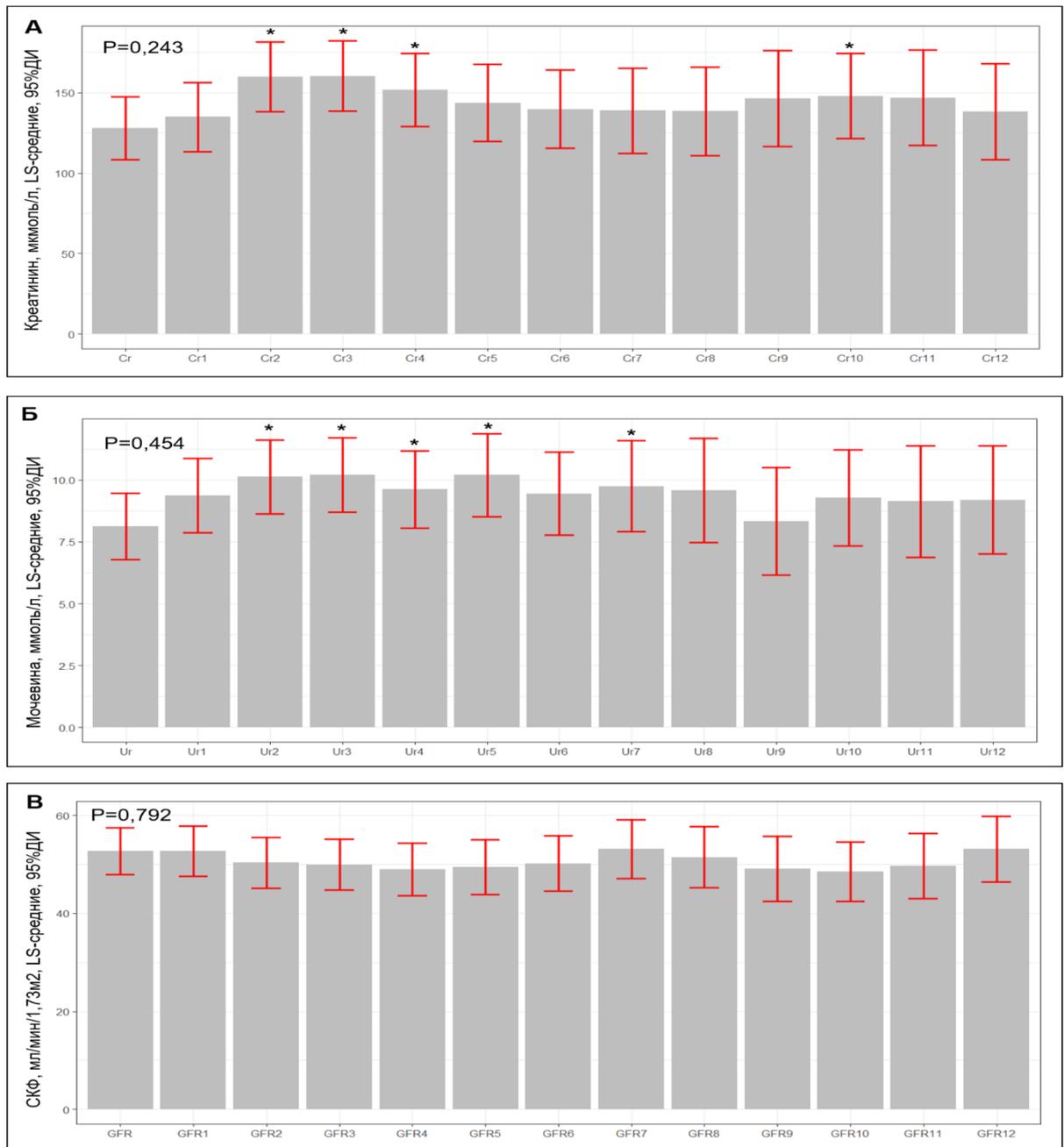


Рисунок 14 – Динамика креатинина, мочевины и рСКФ в течение 28 недель после начала терапии Ипилимуабом + Ниволумабом: А – креатинин, Б – мочевина, В – рСКФ

Примечание - астерiskом (\*) обозначены значения показателей, статистически значимо отличающиеся от исходного уровня.

Дополнительно нами была оценена динамика гемоглобина и гематокрита, в связи с тем, что почка, помимо фильтрационной функции играет важную роль в эритропоэзе. В таблице 10 представлены LS-средние значения гемоглобина и гематокрита после каждого введения препаратов у пациентов из группы лечения Ипилимуабом + Ниволумабом.

Таблица 10 – Средние значения гемоглобина и гематокрита после каждого введения препаратов у пациентов из группы лечения Ипилимуабом + Ниволумабом

Введение препаратов	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %
	LS-средние (95%ДИ)	
До введения	126,6 (120,9-132,3)	38,8 (37,1-40,5)
1	125,0 (118,9-131,0)	38,3 (36,5-40,1)
2	126,3 (120,4-132,1)	38,6 (36,8-40,3)
3	126,5 (120,5-132,6)	38,5 (36,6-40,3)
4	129,5 (123,3-135,6)	39,0 (37,1-40,8)
5	128,9 (122,5-135,3)	39,1 (37,2-41,0)
6	132,4 (126,0-138,9)	40,2 (38,3-42,1)
7	130,2 (123,4-137,0)	39,0 (37,0-41,1)
8	131,6 (124,8-138,4)	39,2 (37,1-41,2)
9	130,5 (123,3-137,8)	39,4 (37,2-41,6)
10	132,8 (126,2-139,5)	39,6 (37,6-41,6)
11	131,7 (124,4-139,0)	39,3 (37,2-41,5)
12	131,5 (124,2-138,8)	39,7 (37,5-41,9)

Как видно из представленной Таблицы 10, средние значения гемоглобина на фоне проведения иммунотерапии повысились по сравнению с исходным значением до введения максимально до 132,8 мкмоль/л после 10-го введения. Такое повышение сохранялось как в течение 14, так и в течение 28 недель после начала терапии. Аналогичная закономерность отмечалась и для гематокрита. Для оценки статистической значимости различий между изучаемыми показателями после каждого введения по сравнению с исходным значением до начала терапии нами была оценена разность изменения средних показателей ( $\Delta$ ). Результаты значений  $\Delta$ LS-средних показателей гемоглобина и гематокрита представлены в Таблице 10.

Как видно из представленной Таблицы 11, гемоглобин статистически значимо повышался по сравнению с исходным значением до терапии в среднем на 5,8 г/л

после 6-го введения ( $p=0,025$ ) и на 6,3 г/л после 10-го введения ( $p=0,022$ ). Повышение гемоглобина после остальных введений иммунотерапии по сравнению с исходным значением оказалось статистически незначимым. Также отсутствие статистически значимых различий по сравнению с исходным значением было отмечено для динамики изменения гематокрита. Как было сказано выше, подробные результаты сравнения представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Изменение средних показателей гемоглобина и гематокрита после каждого введения препаратов у пациентов из группы лечения Ипилимумабом + Ниволумабом

Введение препаратов	Гемоглобин, г/л	p	Гематокрит, %	p
	ΔLS-средние ± SE			
0-1	-1,6±2,3	0,486	-0,5±0,7	0,471
0-2	-0,3±2,3	0,886	-0,2±0,7	0,728
0-3	-0,0±2,3	0,99	-0,3±0,7	0,629
0-4	2,9±2,4	0,233	0,2±0,7	0,808
0-5	2,3±2,6	0,364	0,3±0,8	0,724
0-6	5,8±2,6	<b>0,025</b>	1,4±0,8	0,078
0-7	3,6±2,8	0,205	0,2±0,9	0,78
0-8	5,0±2,8	0,078	0,4±0,9	0,659
0-9	4,0±3,1	0,206	0,6±0,9	0,542
0-10	6,3±2,7	<b>0,022</b>	0,8±0,8	0,334
0-11	5,1±3,1	0,101	0,5±0,9	0,564
0-12	5,0±3,1	0,115	0,9±0,9	0,349

Графическое представление динамики гемоглобина и гематокрита в течение 14 недель после начала терапии (5 введений) для пациентов из группы лечения Ипилимумабом + Ниволумабом представлено на Рисунке 15. Статистически значимых различий гемоглобина и гематокрита в данный промежуток выявлено не было как при сравнении с исходным значением, так и при оценке общей динамики ( $p=0,611$  и  $p=0,913$  соответственно).

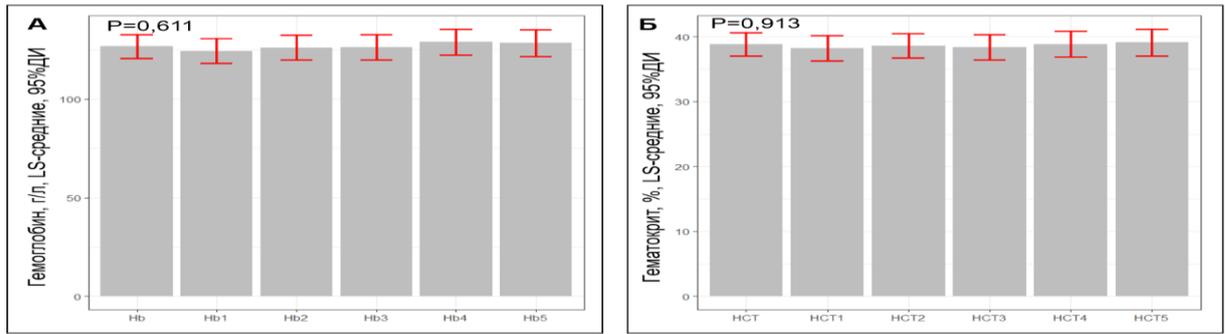


Рисунок 15 – Динамика гемоглобина (А) и гематокрита (Б) в течение 14 недель после начала терапии Ипилимуабом + Ниволумабом

Графическое представление динамики гемоглобина и гематокрита в течение 28 недель после начала терапии (12 введений) для пациентов из группы лечения Ипилимуабом + Ниволумабом представлено на Рисунке 16. Несмотря на наличие статистически значимых увеличений гемоглобина после 6-го и 10-го введений по сравнению с исходным значением, общая динамика гемоглобина и гематокрита на протяжении 28 недель после начала терапии оставалась статистически незначимой ( $p=0,092$ ,  $p=0,743$  соответственно).

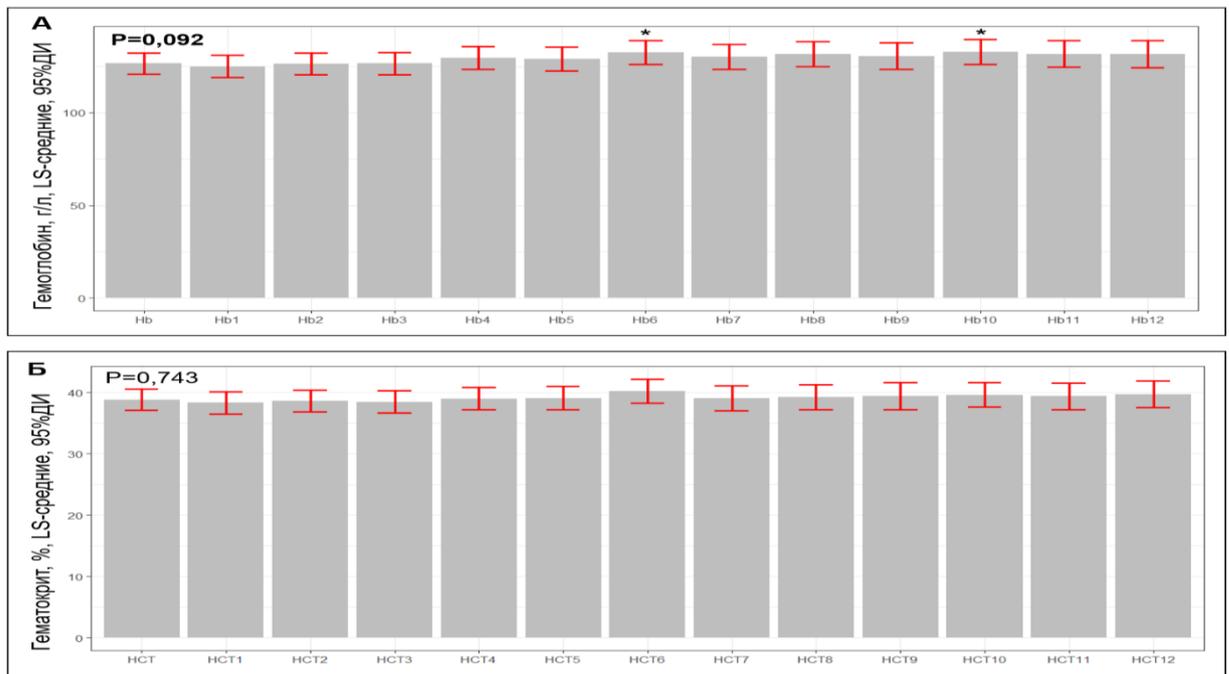


Рисунок 16 – Динамика показателей гемоглобина (А) и гематокрита (Б) в течение 28 недель после начала терапии Ипилимуабом + Ниволумабом

Примечание - астериском (\*) обозначены значения показателей, статистически значимо отличающиеся от исходного уровня.

### 3.4 Частота и степень нефротоксичности при 1-й линии терапии (пембролизумаб + акситиниб) метастатического почечноклеточного рака у пациентов с единственной почкой

На следующем этапе настоящего исследования нами были оценены частота и степень снижения фильтрационной функции единственной почки при комбинированной иммунотерапии Пембролизумабом + Акситинибом пациентов с генерализованным ПКР. Как было сказано выше, в качестве контрольных точек были взяты периоды 14 и 28 недель с момента начала терапии (5 и 10 введений соответственно). В соответствие с выбранными нами критериями, нефротоксичность после 1-го введения иммунотерапии Пембролизумабом + Акситинибом отмечалась у 18,9% пациентов и оказалось максимальной после 9-го введения – 25,0% пациентов. При сравнении факта наличия нефротоксичности после каждого введения препаратов с нефротоксичностью после первого введения статистически значимых различий обнаружено не было. Данные по наличию нефротоксичности после каждого введения препаратов представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Распространённость нефротоксичности после каждого введения иммунотерапии Пембролизумабом + Акситинибом

Введение	Нефротоксичность, % (n)	p (по сравнению с 1-ой точкой)
1 (n=37)	18,9% (7)	-
2 (n=36)	22,2% (8)	0,567
3 (n=31)	19,4% (6)	0,922
4 (n=27)	18,5% (5)	0,979
5 (n=24)	29,2% (7)	0,538
6 (n=25)	24,0% (6)	0,589
7 (n=22)	18,2% (4)	0,811
8 (n=23)	21,7% (5)	0,572
9 (n=12)	25,0% (3)	0,862
10 (n=15)	20,0% (3)	0,781

Графическое представление динамики нефротоксичности представлено на Рисунке 17. Как видно из представленного рисунка, общая динамика нефротоксичности после каждого введения иммунотерапии Пембролизумабом +

Акситинибом оказалась статистически незначимой как при оценке в первой контрольной точке (5 введений или 14 недель), так и при оценке во второй контрольной точке (10 введений, 28 недель) ( $p$  для общей динамики изменений составило 0,966 и 0,995 соответственно).

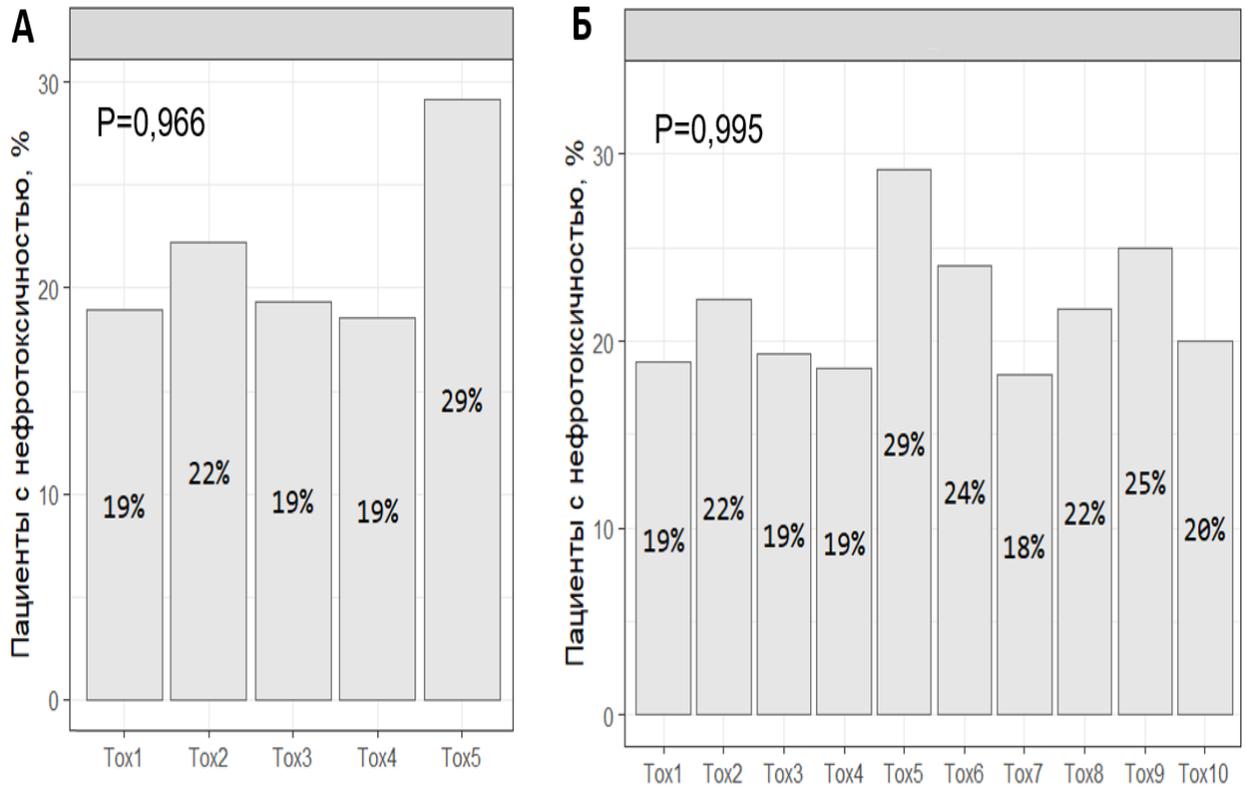


Рисунок 17 – Динамика изменения нефротоксичности при оценке после 5-го (А) после 12-го введения (Б) у пациентов из группы Пембролизумаб + Акситиниб

ОПП отмечалось после 1-го введения Пембролизумаб + Акситиниб у 11% при метастатическом ПКР у пациентов с единственной почкой и данное значение оказалось максимальным. При этом общая динамика частоты ОПП оказалась статистически незначимой ( $p=0,983$ ). При сравнении максимальной частоты ОПП и минимальной (после 1-го введения (11%) и после 2-го введения (3%)) соответственно, различия также были статистически незначимыми ( $p=0,371$ ). Аналогичным образом, при попарном сравнении частоты ОПП между всеми точками статистически значимых различий выявлено не было ( $p>0,05$ ). Визуальное представление развития эпизодов ОПП на фоне терапии Пембролизумаба и Акситиниба представлено на Рисунке 18.

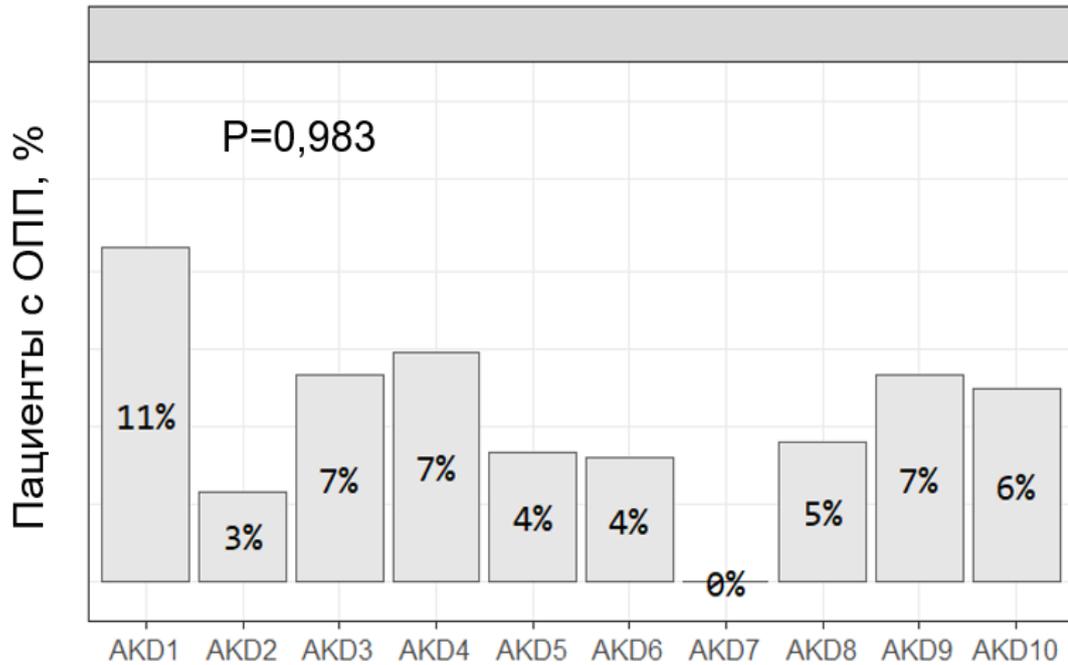


Рисунок 18 – Частота развития острого почечного повреждения в течение 28 недель терапии Пембролизумаба и Акситиниба у пациентов с единственной почкой

Дополнительно нами была оценена динамика показателей фильтрационной функции почки – креатинина, мочевины и рСКФ. В Таблице 13 представлены LS-средние значения показателей фильтрационной функции почки после каждого введения препаратов у пациентов из группы лечения Пембролизумабом + Акситинибом.

Как видно из представленной Таблицы 13, средние значения креатинина на фоне проведения иммунотерапии снизились по сравнению с исходным с 124,1 мкмоль/л минимально до 115,0 мкмоль/л после 7-го введения. Повышение креатинина за указанный промежуток времени не отмечалось. Аналогичная закономерность отмечалась и для рСКФ, которая после каждого введения оказалась выше, чем до начала терапии. Для мочевины в течение первых 4-х введений иммунотерапии наблюдалось некоторое повышение с 7,8 ммоль/л максимально до 8,6 ммоль/л после 3-го введения, однако в дальнейшем уровень мочевины снижался минимально до 7,1 после 9-го введения. Подробные результаты, как было сказано выше, представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Средние значения креатинина, мочевины и рСКФ после каждого введения препаратов у пациентов из группы лечения Пембролизумабом + Акситинибом

Введение препаратов	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	рСКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>
	LS-средние (95%ДИ)		
До введения	124,1 (115,8-132,5)	7,8 (6,9-8,8)	51,5 (46,6-56,5)
1	121,7 (113,3-130,1)	7,7 (6,7-8,7)	52,5 (47,5-57,5)
2	120,2 (111,7-128,8)	8,0 (7,1-9,0)	54,0 (48,9-59,1)
3	117,8 (109,1-126,5)	8,6 (7,5-9,6)	56,0 (50,8-61,1)
4	121,1 (112,3-130,0)	7,9 (6,8-8,9)	53,9 (48,7-59,1)
5	118,6 (109,5-127,7)	7,7 (6,6-8,7)	55,7 (50,4-61,0)
6	120,3 (111,2-129,3)	7,5 (6,5-8,6)	54,2 (49,0-59,5)
7	115,0 (105,7-124,2)	7,4 (6,3-8,5)	57,9 (52,5-63,2)
8	116,4 (107,1-125,6)	7,7 (6,6-8,9)	56,1 (50,7-61,4)
9	118,6 (108,2-129,0)	7,1 (5,8-8,3)	55,3 (49,4-61,1)
10	115,3 (105,4-125,3)	7,5 (6,3-8,7)	56,2 (50,6-61,9)

Для оценки статистической значимости различий между показателями фильтрационной функции после каждого введения по сравнению с исходным нами была оценена разность изменения средних показателей ( $\Delta$ ). Результаты значений  $\Delta$ LS-средних показателей креатинина, мочевины и СКФ представлены в Таблице 14.

Как видно из представленной Таблицы 14, при оценке динамики креатинина после всех введений препаратов отмечалось снижение изучаемого показателя по сравнению с исходным. Статистически значимое снижение уровня креатинина по сравнению с исходным отмечалось в среднем на 9,3 мкмоль/л после 7-го введения

( $p=0,016$ ), на 7,9 мкмоль/л после 8-го введения ( $p=0,039$ ) и на 9,0 мкмоль/л после 9-го введения ( $p=0,035$ ). Для уровня мочевины статистически значимые изменения динамики получены не были.

Таблица 14 – Изменение средних значений креатинина, мочевины и рСКФ после каждого введения препаратов у пациентов из группы лечения Пембролизумабом + Акситинибом

Введение препаратов	Креатинин, мкмоль/л	р	Мочевина, ммоль/л	р	рСКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	р
	Среднее ± SD					
0-1	-2,5±4,2	0,450	-0,2±0,4	0,720	1,0±1,6	0,535
0-2	-4,0±3,3	0,225	0,2±0,5	0,687	2,5±1,6	0,127
0-3	-6,6±3,4	0,058	0,7±0,5	0,161	4,5±1,7	<b>0,008</b>
0-4	-3,1±3,6	0,379	0,0±0,5	0,996	2,5±1,8	0,166
0-5	-5,7±3,7	0,129	-0,2±0,5	0,705	4,2±1,9	<b>0,023</b>
0-6	-4,0±3,7	0,275	-0,3±0,5	0,517	2,8±1,8	0,124
0-7	-9,3±3,8	<b>0,016</b>	-0,5±0,5	0,360	6,5±1,9	<b>&lt;0,001</b>
0-8	-7,9±3,0	<b>0,039</b>	-0,1±0,5	0,833	4,6±1,9	<b>0,015</b>
0-9	-5,8±4,5	0,205	-0,8±0,6	0,190	3,9±2,3	0,084
0-10	-9,0±4,3	<b>0,035</b>	-0,4±0,6	0,497	4,9±2,1	<b>0,023</b>

При оценке динамики рСКФ было отмечено, что рСКФ статистически значимо повышалась по сравнению с исходной в среднем на 4,5 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> после 3-го введения препаратов ( $p=0,027$ ), на 4,2 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> после 5-го введения препаратов ( $p=0,023$ ), на 6,5 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> после 7-го введения препаратов ( $p<0,001$ ), на 4,6 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> после 8-го введения препаратов ( $p=0,015$ ) и на 4,9 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> после 10-го введения препаратов ( $p=0,023$ ). Повышение рСКФ после остальных введений по сравнению с исходным оказалось статистически незначимым.

Графическое представление динамики значений креатинина, мочевины и рСКФ в течение 14 недель после начала терапии (5 введений) для пациентов из группы лечения Пембролизумабом + Акситинибом представлено на Рисунке 19. Общая динамика креатинина и мочевины на протяжении 14 недель после начала терапии оставалась статистически незначимой ( $p=0,586$ ,  $p=0,633$  соответственно).

Несмотря на наличие статистически значимых изменений рСКФ по сравнению с исходным значением в отдельных контрольных точках, общая динамика рСКФ на протяжении 14 недель после начала терапии также оставалась статистически незначимой ( $p=0,086$  соответственно).

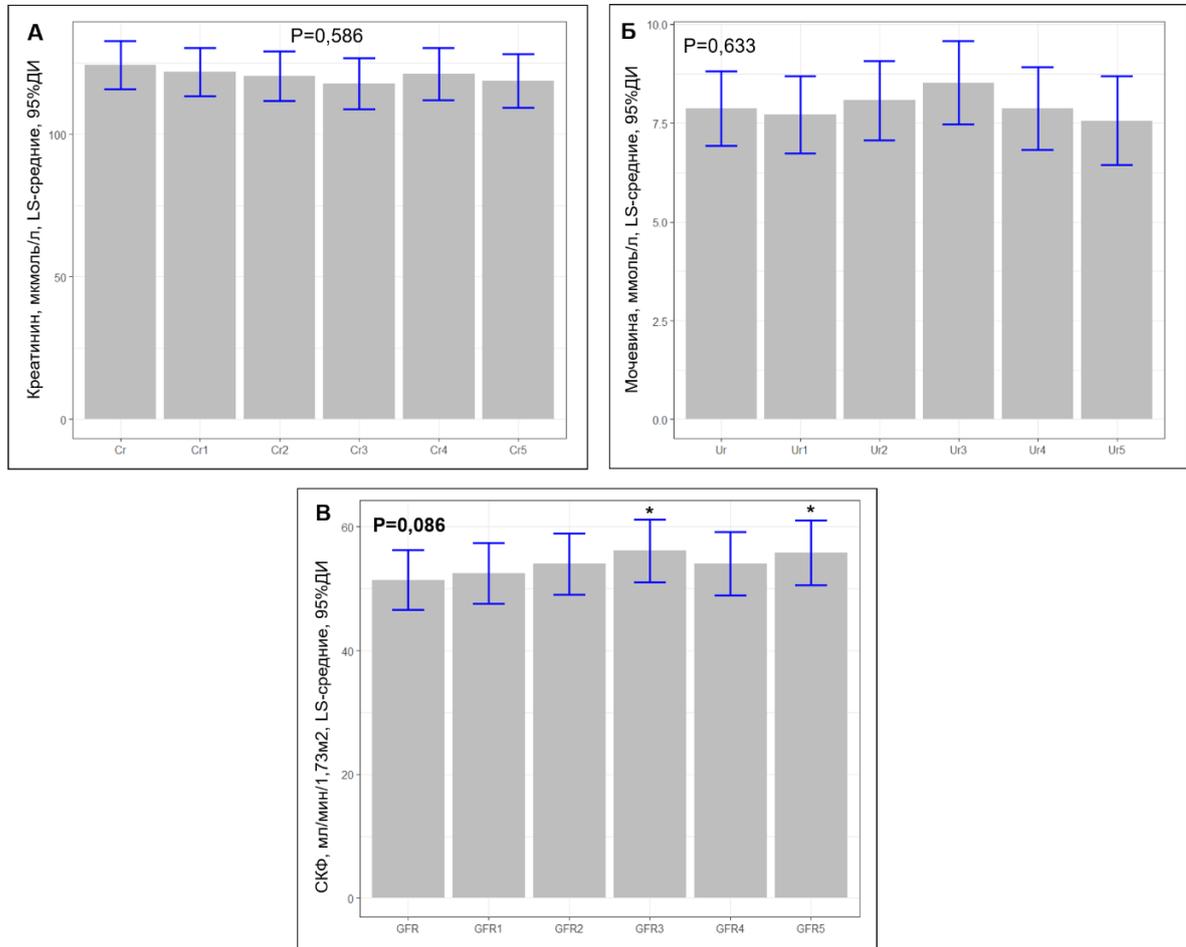


Рисунок 19 – Динамика мочевины, креатинина и рСКФ в течение 14 недель после начала терапии Пембролизумабом + Акситинибом: А – креатинин, Б – мочевины, В – рСКФ

Примечание - астерiskом (\*) обозначены значения показателей, статистически значимо отличающиеся от исходного уровня.

Графическое представление динамики показателей фильтрационной функции почки в течение 28 недель после начала терапии (10 введений) для пациентов из группы лечения Пембролизумабом + Акситинибом представлено на Рисунке 20. Несмотря на наличие статистически значимых изменений показателей фильтрационной функции почки по сравнению с исходным значением в отдельных

контрольных точках, общая динамика креатинина и мочевины к 28 неделе терапии оставалась статистически незначимой ( $p=0,405$ ,  $p=0,586$  соответственно). Общая динамика рСКФ обладала пограничным уровнем значимости ( $p=0,052$ ), что указывало на отсутствие снижения рСКФ на фоне иммунотерапии Пембролизумабом + Акситинибом.

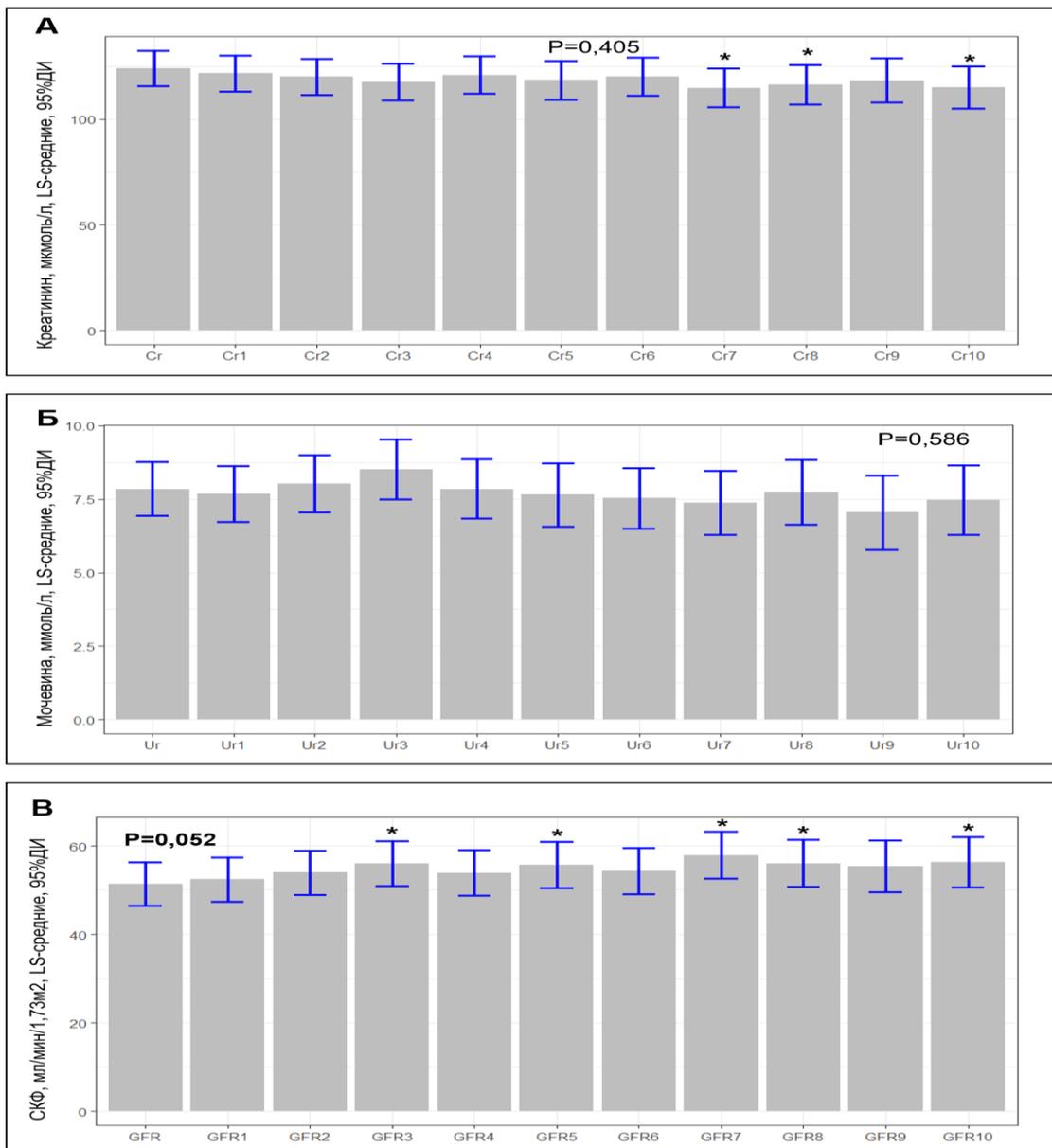


Рисунок 20 – Динамика креатинина, мочевины и рСКФ в течение 28 недель после начала терапии Пембролизумабом + Акситинибом: А – креатинин, Б – мочевина,

В – рСКФ

Примечание - астериксом (\*) обозначены значения показателей, статистически значимо отличающиеся от исходного уровня.

Дополнительно нами была оценена динамика гемоглобина и гематокрита, в связи с тем, что почка, помимо фильтрационной функции играет важную роль в эритропоэзе. В Таблице 15 представлены LS-средние значения гемоглобина и гематокрита после каждого введения препаратов у пациентов из группы лечения пембролизумабом + акситинибом.

Как видно из представленной Таблицы 15, средние значения гемоглобина на фоне проведения иммунотерапии повысились по сравнению с исходным значением до введения максимально до 141,7 г/л после 3-го введения. Такое повышение сохранялось как в течение 14, так и в течение 28 недель после начала терапии. Аналогичная закономерность отмечалась и для гематокрита. Подробные результаты, как было сказано выше, представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Средние значения гемоглобина и гематокрита после каждого введения препаратов у пациентов из группы лечения пембролизумабом + акситинибом

Введение препаратов	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %
	LS-средние (95%ДИ)	
До введения	128,1 (122,3-133,9)	39,2 (37,5-40,9)
1	136,9 (131,1-142,7)	41,7 (40,0-43,3)
2	140,0 (134,1-145,9)	43,0 (41,3-44,7)
3	141,7 (135,7-147,7)	43,1 (41,4-44,9)
4	140,3 (134,2-146,4)	43,2 (41,5-45,0)
5	139,0 (132,8-145,2)	42,5 (40,7-44,3)
6	141,5 (135,3-147,7)	43,5 (41,7-45,3)
7	140,3 (133,9-146,6)	42,9 (41,1-44,8)
8	140,2 (133,8-146,6)	43,1 (41,2-44,9)
9	137,2 (130,3-144,2)	42,2 (40,2-44,2)
10	139,4 (132,6-146,2)	43,1 (41,2-45,1)

Для оценки статистической значимости различий между изучаемыми показателями после каждого введения по сравнению с исходным нами была оценена разность изменения средних показателей ( $\Delta$ ). Результаты значений  $\Delta$ LS-средних показателей гемоглобина и гематокрита представлены в Таблице 16.

Как видно из представленной Таблицы 16, гемоглобин статистически значимо повышался по сравнению с исходным во всех контрольных точках

максимально на 13,6 г/л после 3-го введения ( $p < 0,001$ ). Аналогичным образом во всех точках отмечалось статистически значимое повышение гематокрита.

Таблица 16 – Изменение средних показателей гемоглобина и гематокрита после каждого введения препаратов у пациентов из группы лечения пембролизумабом + акситинибом

Введение препаратов	Гемоглобин, г/л	p	Гематокрит, %	p
	Среднее $\pm$ SE			
0-1	8,7 $\pm$ 2,3	<0,001	2,5 $\pm$ 0,7	<0,001
0-2	11,9 $\pm$ 2,3	<0,001	3,8 $\pm$ 0,7	<0,001
0-3	13,6 $\pm$ 2,4	<0,001	3,9 $\pm$ 0,7	<0,001
0-4	12,2 $\pm$ 2,5	<0,001	4,0 $\pm$ 0,8	<0,001
0-5	10,9 $\pm$ 2,6	<0,001	3,3 $\pm$ 0,8	<0,001
0-6	13,4 $\pm$ 2,6	<0,001	4,3 $\pm$ 0,8	<0,001
0-7	12,1 $\pm$ 2,6	<0,001	3,7 $\pm$ 0,8	<0,001
0-8	12,1 $\pm$ 2,7	<0,001	3,9 $\pm$ 0,8	<0,001
0-9	9,1 $\pm$ 3,0	<0,001	3,0 $\pm$ 0,9	0,001
0-10	11,3 $\pm$ 2,9	<0,001	3,9 $\pm$ 0,9	<0,001

Графическое представление динамики гемоглобина и гематокрита в течение 14 недель после начала терапии (5 введений) для пациентов из группы лечения Пембролизумабом + Акситинибом представлено на Рисунке 21. В данный промежуток отмечалось общее статистически значимое повышение гемоглобина и гематокрита ( $p < 0,001$  как для гемоглобина, так и для гематокрита).

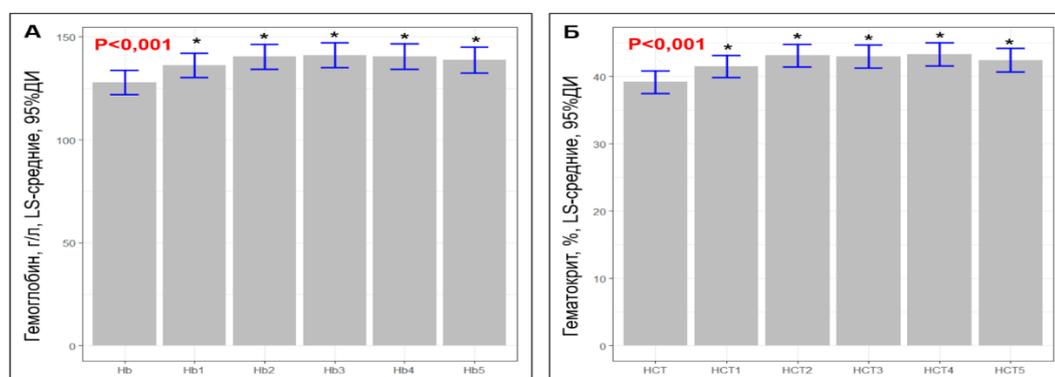


Рисунок 21 – Динамика гемоглобина (А) и гематокрита (Б) в течение 14 недель после начала терапии Пембролизумабом + Акситинибом

Графическое представление динамики гемоглобина и гематокрита в течение 28 недель после начала терапии (10 введений) для пациентов из группы лечения Пембролизумабом + Акситинибом представлено на Рисунке 22. Как и в случае оценки динамики до первой контрольной точки, в течение 28 недель после начала терапии отмечалось общее статистически значимое повышение гемоглобина и гематокрита ( $p < 0,001$  как для гемоглобина, так и для гематокрита).

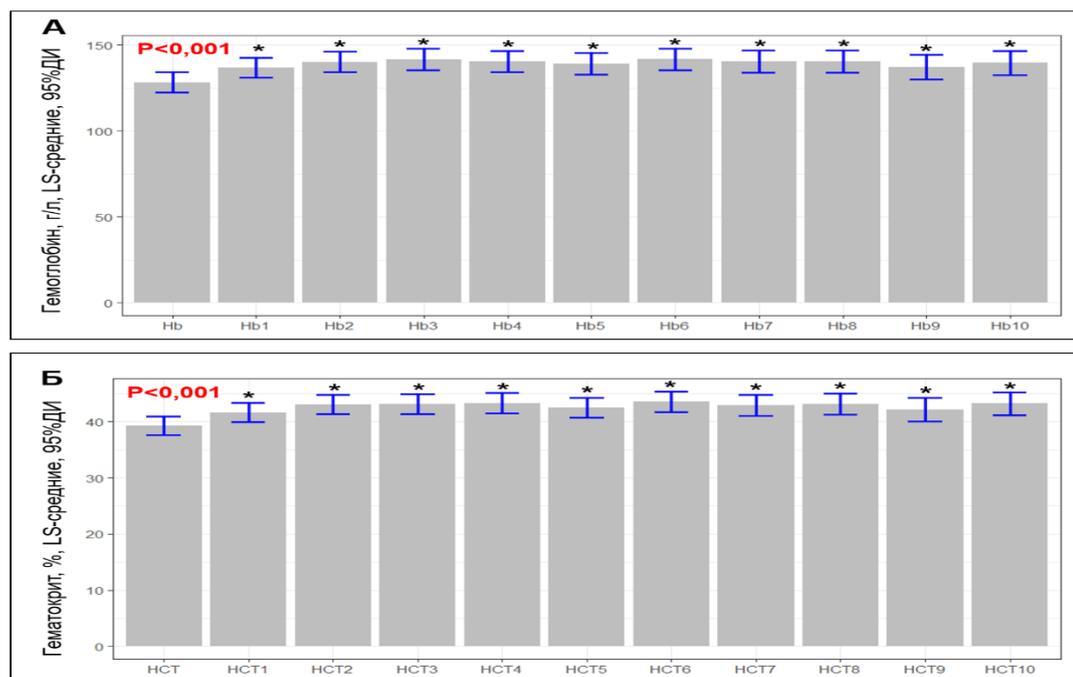


Рисунок 22 – Динамика показателей гемоглобина (А) и гематокрита (Б) в течение 28 недель после начала терапии Пембролизумабом + Акситинибом

Примечание - астериксом (\*) обозначены значения показателей, статистически значимо отличающиеся от исходного уровня.

### 3.5 Сравнение нефротоксичности двух комбинированных режимов лекарственной терапии (ипилимумаб + ниволумаб и пембролизумаб + акситиниб) в 1 линии лечения при метастатическом почечноклеточном раке у пациентов с единственной почкой

На первом этапе сравнения нефротоксичности на фоне двух режимов иммунотерапии мы сравнили факт развития нефротоксичности на протяжении 12 введений препаратов. Графическое представление частоты распространённости

нефротоксичности показано на Рисунке 23. При сравнении факта развития нефротоксичности на протяжении данного периода статистически значимых различий между группами выявлено не было ( $p=0,161$ ). Аналогичным образом, при сравнении факта нефротоксичности на протяжении 5 и 10 введений статистически значимых различий между группами также обнаружено не было ( $p=0,392$  и  $p=0,164$  соответственно).

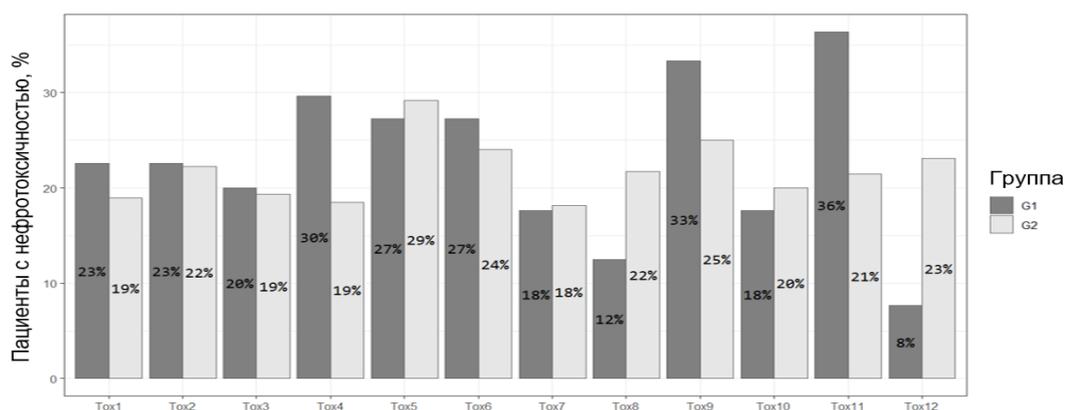


Рисунок 23 – Сравнительная частота развития нефротоксичности у пациентов в течение 30 недель иммунотерапии Ипилимумабом + Ниволумабом (G1) и Пембролизумабом + Акситинибом (G2)

При попарном сравнении факта нефротоксичности между группами после каждого введения препаратов статистически значимых различий также выявлено не было (Таблица 17).

Таблица 17 – Попарное сравнение факта нефротоксичности между группами пациентов, принимавших Ипилимумабом + Ниволумабом и Пембролизумабом + Акситинибом после каждого введения препаратов

Введение	Ипилимумаб + Ниволумаб	Пембролизумаб + Акситиниб	p
1	23%	19%	0,944
2	23%	22%	1,000
3	20%	19%	1,000
4	30%	19%	0,524
5	27%	29%	1,000

## Продолжение таблицы 17

Введение	Ипилимумаб + Ниволумаб	Пембролизумаб + Акситиниб	p
6	24%	24%	1,000
7	18%	18%	1,000
8	12%	22%	0,753
9	33%	25%	1,000
10	18%	20%	1,000
11	26%	21%	0,706
12	8%	23%	0,587

ОПП отмечалось после 1-го введения комбинированной иммунотерапии ипилимумаб + ниволумаб у 10% при метастатическом ПКР у пациентов с единственной почкой, в то время как после 1-го введения комбинированной иммунотаргетной терапии пембролизумаб + акситиниб – у 11% ( $p=1,000$ ). Максимальная разница ОПП между изучаемыми группами отмечалась после 10-го введения: ОПП в группах пациентов, получающих ипилимумаб + ниволумаб и пембролизумаб + акситиниб, встречалось в 25% и 6% случаев, однако различия также были статистически незначимыми ( $p=0,513$ ). При сравнении ОПП между группами после каждого введения статистически значимых различий не отмечалось. Визуальное представление развития ОПП представлено на Рисунке 24.

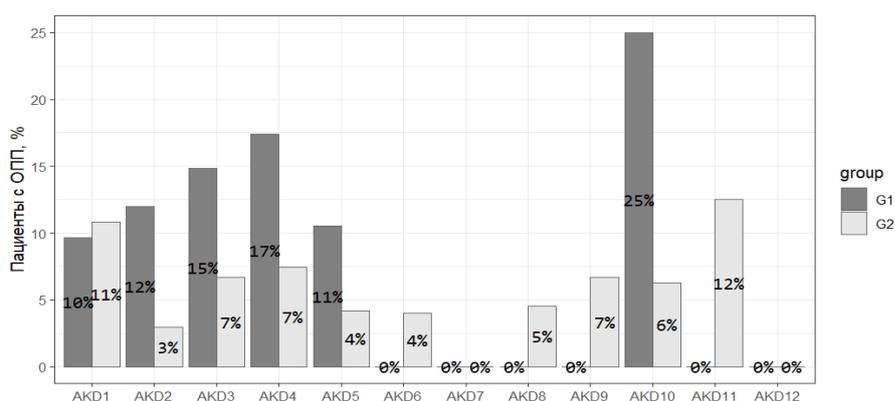


Рисунок 24 – Сравнительная частота развития ОПП на фоне 12 введений комбинированной иммунотерапии (ипилимумаб + ниволумаб (G1) и пембролизумаб + акситиниб (G2)) у пациентов с метастатическим ПКР, ранее перенесших одностороннюю нефрэктомия

При попарном сравнении факта развития ОПП между группами после каждого введения препаратов статистически значимых различий также выявлено не было (Таблица 18).

Таблица 18 – Попарное сравнение факта развития ОПП между группами пациентов, принимавших Ипилимумаб + Ниволумаб и Пембролизумаб + Акситинибом после каждого введения препаратов

Введение	Ипилимумаб + Ниволумаб	Пембролизумаб + Акситиниб	p
1	10%	11%	0,925
2	12%	3%	0,323
3	15%	7%	0,433
4	17%	7%	0,276
5	11%	4%	0,765
6	0%	4%	0,956
7	0%	0%	1,000
8	0%	5%	0,985
9	0%	7%	0,931
10	25%	6%	0,223
11	0%	12%	0,587
12	0%	0%	1,000

На следующем этапе работы нами было выполнено сравнение степени нефротоксичности у пациентов, прошедших иммунотерапию ипилимумабом + ниволумабом и пембролизумабом + акситинибом. Для этого была оценена разница средних показателей креатинина, мочевины и рСКФ между данными группами после каждого введения препаратов на протяжении 12 введений. Результаты сравнения представлены в Таблице 19.

Как видно из представленной таблицы все изучаемые показатели до начала иммунотерапии в двух группах оказались сопоставимы, разница данных показателей между группами была статистически незначимой.

Таблица 19 – Разница средних значений креатинина, мочевины и рСКФ между группами пациентов, принимавших Ипилимумаб + Ниволумаб и Пембролизумаб + Акситиниб

	Креатинин	р	Мочевина	р	рСКФ	р
	мкмоль/л		ммоль/л		мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	
(Ипи+Ниво) – (Пембро+Акси), $\Delta$ LS-средние $\pm$ SE						
До введения	3,6 $\pm$ 10,7	0,740	0,3 $\pm$ 0,8	0,732	1,2 $\pm$ 3,5	0,736
1	13,0 $\pm$ 11,3	0,253	1,6 $\pm$ 0,9	0,068	0,2 $\pm$ 3,6	0,951
2	39,8 $\pm$ 11,4	<b>&lt;0,001</b>	2,1 $\pm$ 0,9	<b>0,019</b>	-3,7 $\pm$ 3,6	0,306
3	43,0 $\pm$ 11,7	<b>&lt;0,001</b>	1,7 $\pm$ 0,9	0,069	-6,1 $\pm$ 3,7	0,099
4	31,1 $\pm$ 12,1	<b>0,011</b>	1,8 $\pm$ 0,9	0,054	-5,1 $\pm$ 3,7	0,177
5	25,6 $\pm$ 12,6	<b>0,043</b>	2,6 $\pm$ 1,0	<b>0,009</b>	-6,4 $\pm$ 3,9	0,097
6	20,4 $\pm$ 12,7	0,108	2,0 $\pm$ 1,0	<b>0,041</b>	-4,3 $\pm$ 3,9	0,271
7	24,8 $\pm$ 13,4	<b>0,065</b>	2,5 $\pm$ 1,1	<b>0,021</b>	-5,0 $\pm$ 4,0	0,218
8	23,1 $\pm$ 13,7	<b>0,092</b>	1,9 $\pm$ 1,1	0,092	-4,8 $\pm$ 4,1	0,238
9	28,6 $\pm$ 15,3	<b>0,062</b>	1,4 $\pm$ 1,2	0,277	-6,3 $\pm$ 4,4	0,158
10	33,2 $\pm$ 14,1	<b>0,019</b>	1,9 $\pm$ 1,1	0,095	-7,8 $\pm$ 4,2	0,061
11	29,4 $\pm$ 15,0	0,051	1,6 $\pm$ 1,2	0,198	-6,2 $\pm$ 4,4	0,159
12	22,7 $\pm$ 15,2	0,135	2,7 $\pm$ 1,2	<b>0,032</b>	-3,6 $\pm$ 4,4	0,414

Уже после 2-го введения препаратов отмечался значительный рост среднего уровня креатинина в группе Ипилимумаб + Ниволумаб, что отражалось в увеличении разницы среднего уровня креатинина между группами с 3,6 мкмоль/л до 39,8 мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Как показано на Рисунке 25, креатинин на протяжении 5-ти введений в группе Ипилимумаб + Ниволумаб сохранялся на более высоком уровне, чем в группе Пембролизумаб + Акситиниб. Статистически значимая разница уровня креатинина дополнительно выявлялась после 3-го введения (43,0 мкмоль/л,  $p < 0,001$ ), после 4-го введения (31,1 мкмоль/л,  $p = 0,011$ ), после 5-го введения (25,6 мкмоль/л,  $p = 0,043$ ). Графическое представление динамики креатинина в двух группах на протяжении 5-ти введений показано на Рисунке 25. Различия в общей динамике креатинина на протяжении 5-ти введений оказались статистически значимыми ( $p = 0,005$ ). В среднем в указанный промежуток креатинин в группе Ипилимумаб + Ниволумаб был на 22,53 мкмоль/л выше, чем в группе Пембролизумабом + Акситиниб.

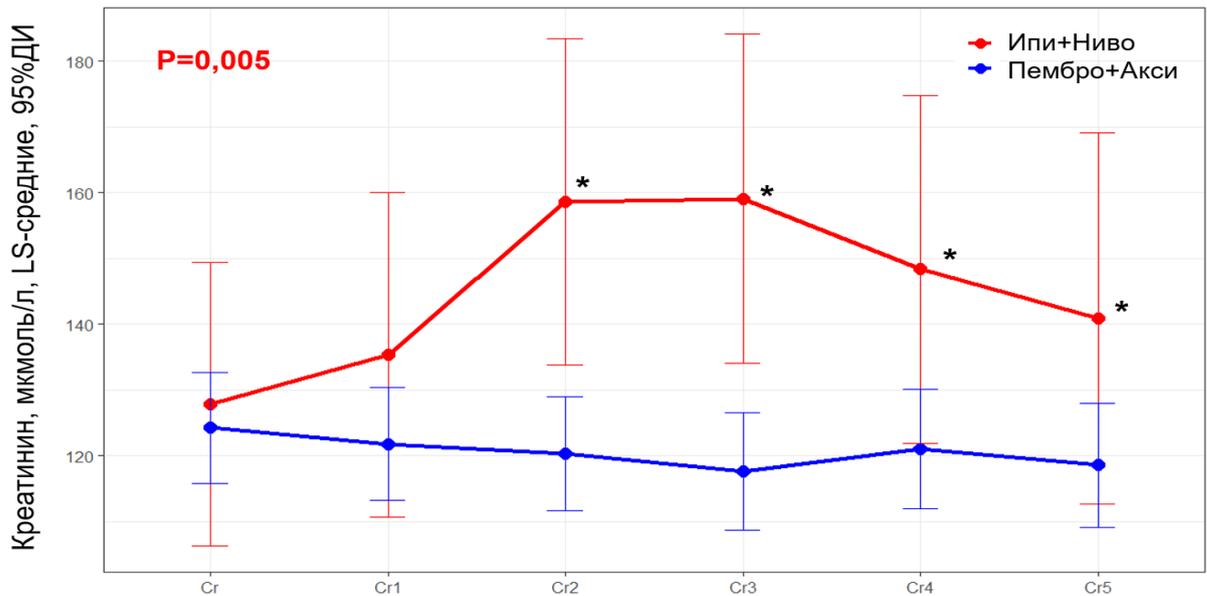


Рисунок 25 – Сравнительная динамика изменения креатинина в группах пациентов, пролеченных по схеме: ипилимумаб + ниволумаб (красная линия) и пембролизумаб + акситиниб (синяя линия) на протяжении 5-ти введений препаратов

Примечание - астериксом (\*) обозначены значения креатинина, статистически значимо отличающиеся между группами.

Аналогично динамике изменения креатинина, уже после 2-го введения препаратов отмечался значительный рост среднего уровня мочевины в группе Ипилимумаб + Ниволумаб, что отражалось в увеличении разницы среднего уровня мочевины между группами с 0,3 ммоль/л до 2,1 ммоль/л ( $p=0,019$ ). На протяжении 5-ти введений мочевины в группе Ипилимумаб + Ниволумаб сохранялась на более высоком уровне, чем в группе Пембролизумаб + Акситиниб. Статистически значимая разница уровня мочевины дополнительно выявлялась после 5-го введения (2,6 ммоль/л,  $p=0,009$ ). После 1-го, 3-го и 4-го введений разница в показателях мочевины отличалась пограничным уровнем значимости при более высоких значениях в группе Ипилимумаб + Ниволумаб. Графическое представление динамики мочевины в двух группах показано на Рисунке 26. Различия в общей динамике мочевины на протяжении 5-ти введений оказались статистически значимыми ( $p=0,023$ ). В среднем в указанный промежуток мочевины в группе

Ипилимумаб + Ниволумаб был на 1,473 ммоль/л выше, чем в группе Пембролизумаб + Акситиниб.

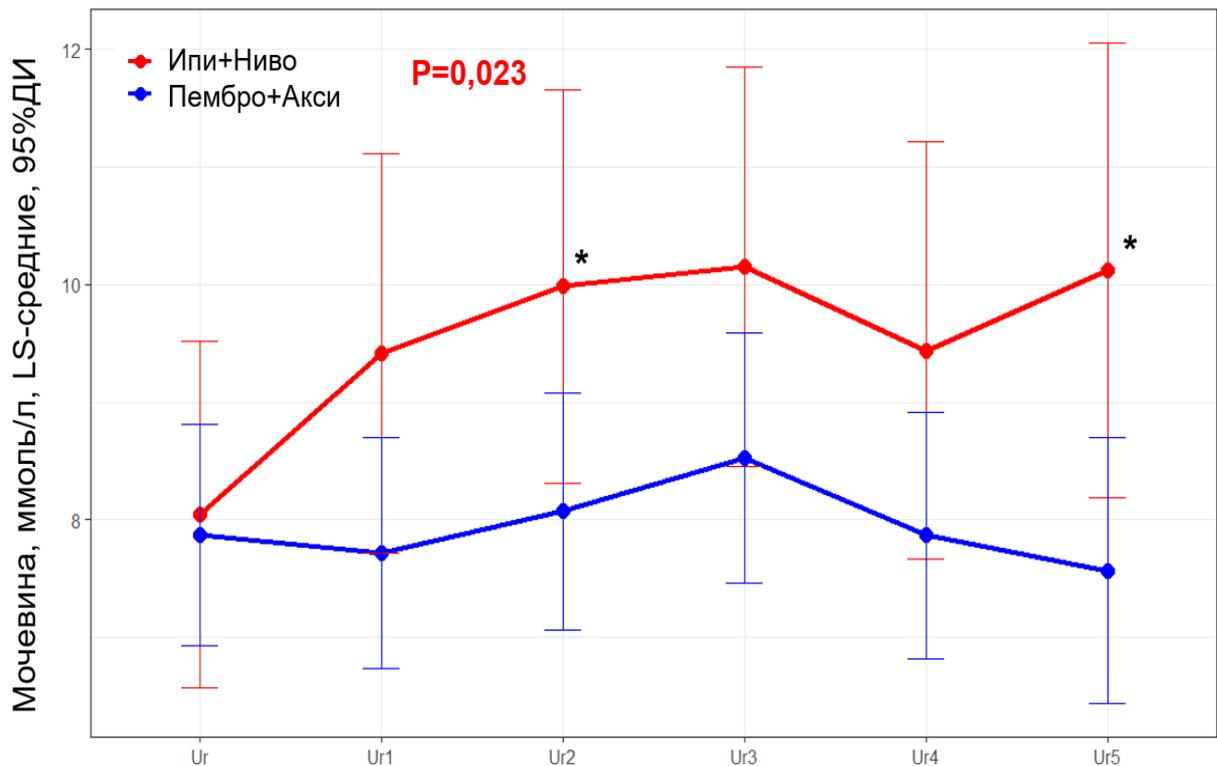


Рисунок 26 – Сравнительная динамика мочевины в группах пациентов, пролеченных Ипилимумабом + Ниволумабом (красная линия) и Пембролизумабом + Акситинибом (синяя линия) на протяжении 5-ти введений препаратов

Примечание - астериксом (\*) обозначены значения мочевины, статистически значимо отличающиеся между группами

Параллельно с увеличением разницы креатинина и мочевины между группами Ипилимумаб + Ниволумаб и Пембролизумаб + Акситиниб, отмечалось увеличение разницы СКФ, однако с обратной динамикой. Так, рСКФ на протяжении 5-ти введений иммунотерапии оставалась выше в группе пациентов, пролеченных Пембролизумабом + Акситинибом. Тем не менее, разница рСКФ обладала пограничным уровнем значимости после 3-го и 5-го введений (-6,1 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и -6,4 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> соответственно, p=0,099 и 0,097). Статистически значимых различий в течение первых 5-ти введений обнаружено не было. Графическое представление динамики рСКФ в двух группах показано на Рисунке 27. Различия в

общей динамике рСКФ на протяжении 5-ти введений, несмотря на отчетливую тенденцию более высоких показателей в группе Пембролизумаб + Акситиниб, оказалась статистически незначимой ( $p=0,339$ ). В среднем в указанный промежуток рСКФ в группе пациентов, пролеченных Пембролизумабом + Акситинибом был на 2,3 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> выше, чем в группе пациентов, пролеченных Ипилимумабом + Ниволумабом, что также являлось клинически незначимым.

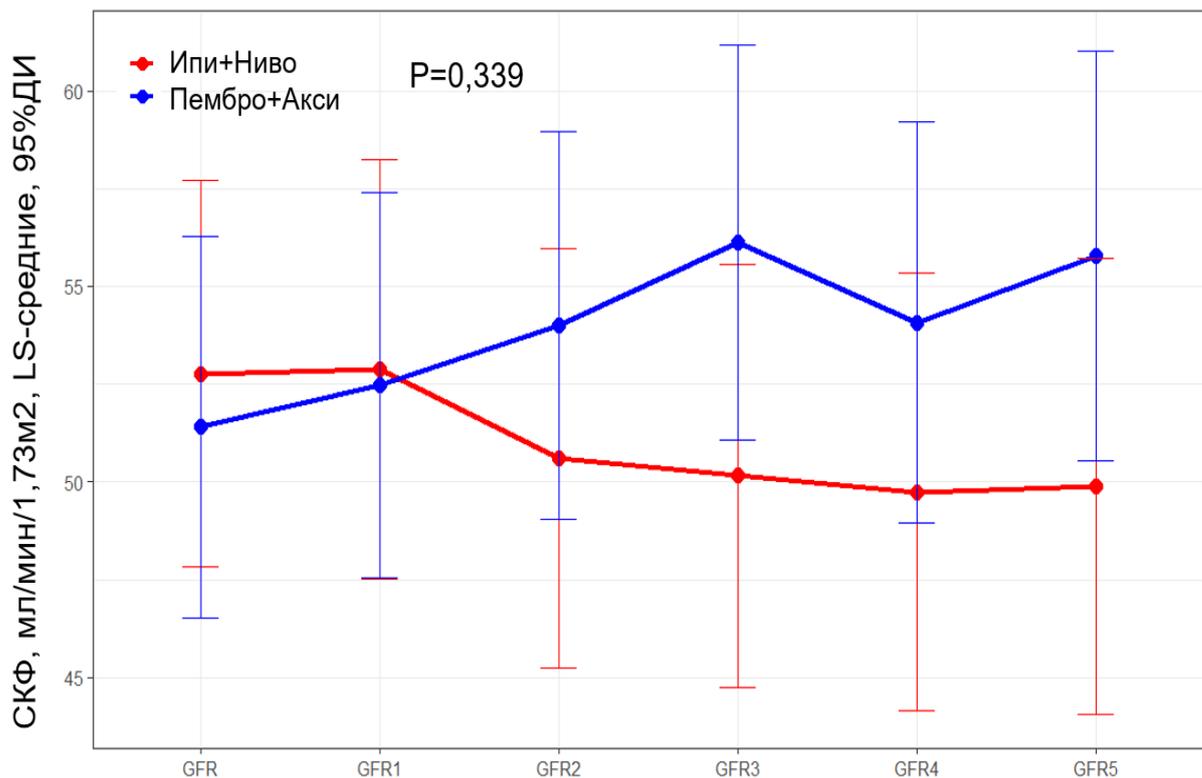


Рисунок 27 – Сравнительная динамика рСКФ в группах пациентов, пролеченных Ипилимумабом + Ниволумабом (красная линия) и Пембролизумабом + Акситинибом (синяя линия) на протяжении 5-ти введений препаратов

При оценке сравнительной динамики креатинина на протяжении 12-ти введений, как и в случае 5-ти введений, также были выявлены статистически значимые различия между группами ( $p=0,006$ ) (Рисунок 28). В среднем в указанный промежуток креатинин в группе Ипилимумаб + Ниволумаб был на 23,441 мкмоль/л выше, чем в группе Пембролизумабом + Акситиниб. Статистически значимая разница уровня креатинина, помимо уже описанных 2-го, 3-го, 4-го и 5-го введений,

дополнительно выявлялась и после 10-го введения (33,2 мкмоль/л,  $p=0,019$ ). После 7-го, 8-го, 9-го и 11-го введений разница в показателе креатинина отличалась пограничным уровнем значимости при более высоких значениях в группе Ипилимумаб + Ниволумаб. Графическое представление динамики креатинина в двух группах на протяжении 12-ти введений показано на Рисунке 28.

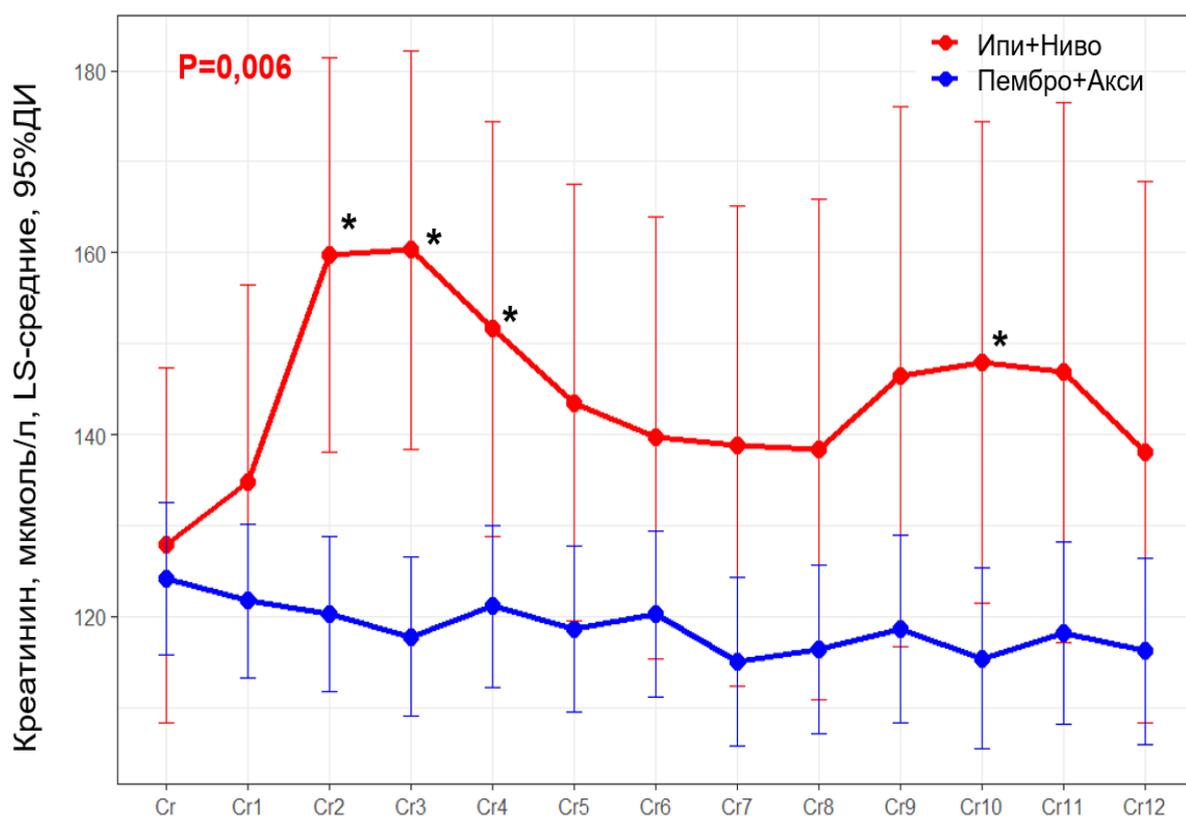


Рисунок 28 – Сравнительная динамика изменения креатинина в группах пациентов, пролеченных Ипилимумабом + Ниволумабом (красная линия) и Пембролизумабом + Акситинибом (синяя линия) на протяжении 12-ти введений препаратов

Примечание - астериксом (\*) обозначены значения креатинина, статистически значимо отличающиеся между группами.

При оценке сравнительной динамики мочевины на протяжении 12-ти введений, как и в случае 5-ти введений, также были выявлены статистически значимые различия между группами ( $p=0,010$ ) (Рисунок 29). В среднем в указанный промежуток мочевины в группе Ипилимумаб + Ниволумаб была на 1,65 ммоль/л

выше, чем в группе Пембролизумабом + Акситиниб. Статистически значимая разница уровня мочевины, помимо уже описанных 2-го и 5-го введений, дополнительно выявлялась после 6-го (2,0 ммоль/л,  $p=0,041$ ), 7-го (2,5 ммоль/л,  $p=0,021$ ) и 12-го введения (2,7 ммоль/л,  $p=0,032$ ). После 8-го и 10-го введений разница в показателе мочевины отличалась пограничным уровнем значимости при более высоких значениях в группе Ипилимумаб + Ниволумаб. Графическое представление динамики мочевины в двух группах на протяжении 12-ти введений показано на Рисунке 29.

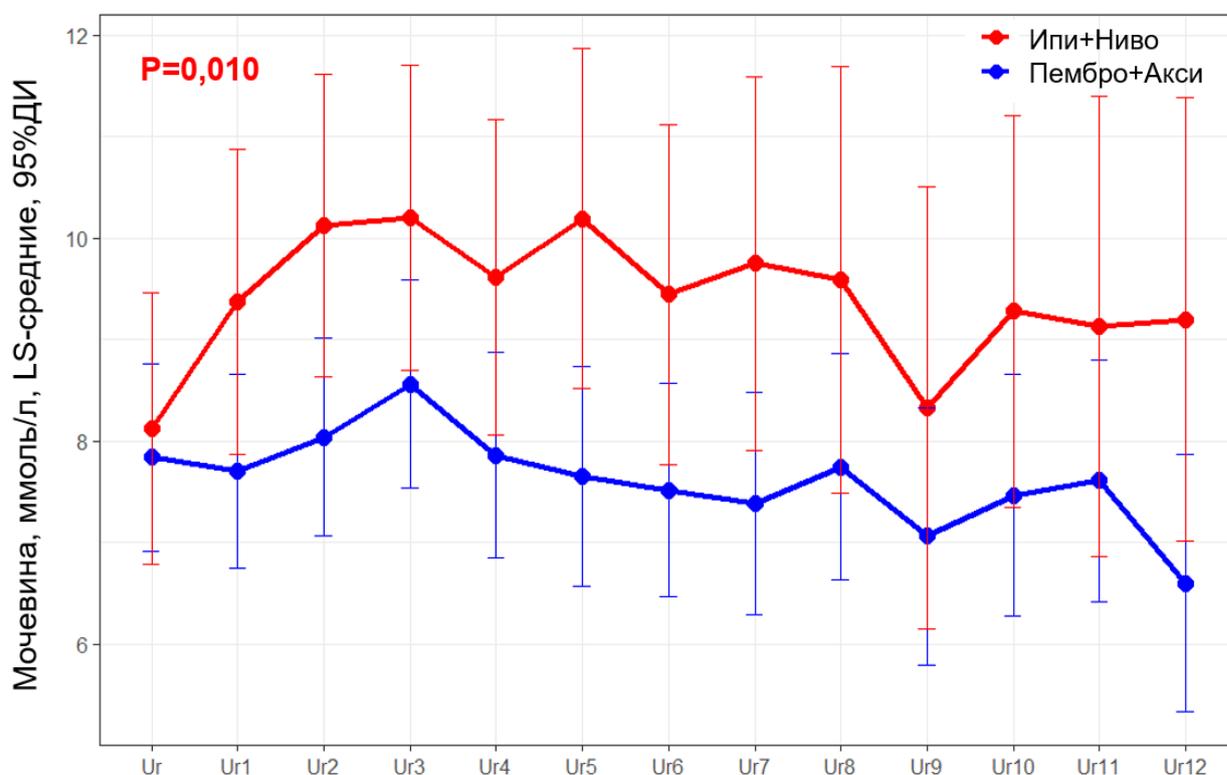


Рисунок 29 – Сравнительная динамика изменения мочевины в группах пациентов, пролеченных Ипилимумабом + Ниволумабом (красная линия) и Пембролизумабом + Акситинибом (синяя линия) на протяжении 12-ти введений препаратов  
Примечание - астериксом (\*) обозначены значения мочевины, статистически значимо отличающиеся между группами.

рСКФ на протяжении 12-ти введений в группе пациентов, пролеченных Пембролизумабом + Акситинибом была на 3,298 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> выше, чем в группе

пациентов, пролеченных Ипилимумабом + Ниволумабом, однако различия, как и в случае оценки 5-ти введений, оказались статистически незначимыми ( $p=0,283$ , Рисунок 30).

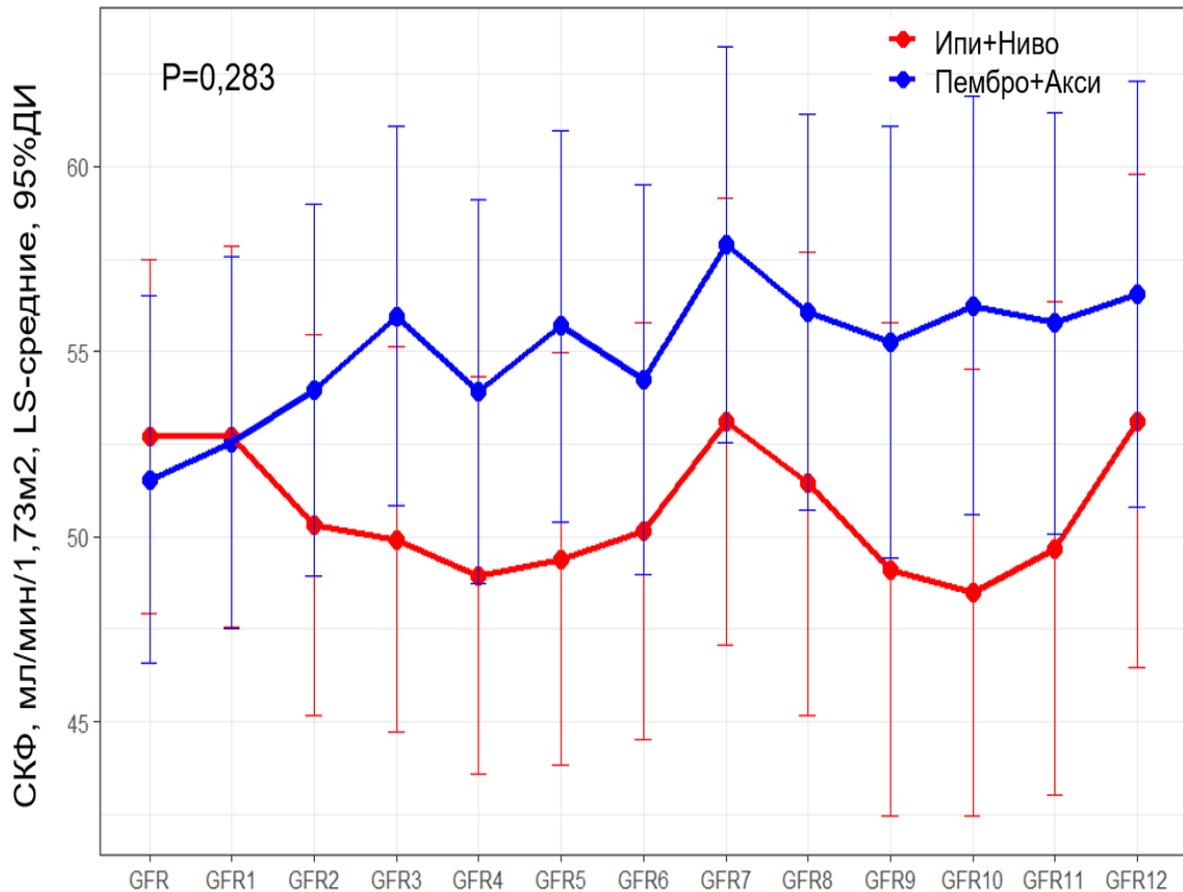


Рисунок 30 – Сравнительная динамика изменения рСКФ в группах пациентов, пролеченных Ипилимумабом + Ниволумабом (красная линия) и Пембролизумабом + Акситинибом (синяя линия) на протяжении 12-ти введений препаратов

Дополнительно нами была оценена динамика гемоглобина и гематокрита, в связи с тем, что почка, как было сказано выше, помимо фильтрационной функции играет важную роль в эритропоэзе. Как видно из представленной Таблицы 20, гемоглобин и гематокрит до начала иммунотерапии в двух группах оказались сопоставимы, разница данных показателей между группами была статистически незначимой.

Таблица 20 – Разница средних значений показателей гемоглобина и гематокрита между группами пациентов, принимавших Ипилимумаб + Ниволумаб и Пембролизумаб + Акситиниб

Введение препаратов	Гемоглобин, г/л	р	Гематокрит, %	р
	(Ипи+Ниво) – (Пембро+Акси), $\Delta$ LS-средние $\pm$ SE			
До введения	-1,6 $\pm$ 4,1	0,704	-0,4 $\pm$ 1,2	0,733
1	-11,9 $\pm$ 4,2	<b>0,005</b>	-3,4 $\pm$ 1,2	<b>0,007</b>
2	-13,7 $\pm$ 4,2	<b>0,001</b>	-4,4 $\pm$ 1,1	<b>&lt;0,001</b>
3	-15,1 $\pm$ 4,3	<b>&lt;0,001</b>	-4,7 $\pm$ 1,3	<b>&lt;0,001</b>
4	-10,8 $\pm$ 4,4	<b>0,014</b>	-4,2 $\pm$ 1,3	<b>0,001</b>
5	-10,1 $\pm$ 4,5	<b>0,026</b>	-3,4 $\pm$ 1,3	<b>0,011</b>
6	-9,1 $\pm$ 4,5	<b>0,046</b>	-3,3 $\pm$ 1,3	<b>0,015</b>
7	-10,0 $\pm$ 4,7	<b>0,034</b>	-3,9 $\pm$ 1,4	<b>0,006</b>
8	-8,6 $\pm$ 4,7	0,072	-3,9 $\pm$ 1,4	<b>0,006</b>
9	-6,6 $\pm$ 5,1	0,193	-2,8 $\pm$ 1,5	0,068
10	-6,5 $\pm$ 4,8	0,176	-3,5 $\pm$ 1,4	<b>0,014</b>
11	-8,5 $\pm$ 5,1	0,092	-3,9 $\pm$ 1,5	<b>0,010</b>
12	-9,3 $\pm$ 5,1	0,072	-3,8 $\pm$ 1,5	<b>0,012</b>

Уже после 2-го введения препаратов отмечался значительный рост среднего уровня гемоглобина в группе пациентов, пролеченных Пембролизумабом + Акситинибом, что отражалось в увеличении разницы среднего уровня гемоглобина между группами в абсолютных значениях с 1,6 г/л до 11,9 г/л ( $p=0,005$ ). Как показано на Рисунке 31, гемоглобин на протяжении 5-ти введений в группе Пембролизумаб + Акситиниб сохранялся на более высоком уровне, чем в группе Ипилимумаб + Ниволумаб, причем различия оказались статистически значимыми во всех точках. Графическое представление динамики гемоглобина в двух группах на протяжении 5-ти введений показано на Рисунке 31А. Различия в общей динамике гемоглобина на протяжении 5-ти введений оказались статистически значимыми ( $p=0,010$ ). В среднем в указанный промежуток гемоглобин в группе Пембролизумаб + Акситиниб был на 9,956 г/л выше, чем в группе Ипилимумаб + Ниволумаб. Аналогичная динамика отмечалась и для гематокрита (Рисунок 31Б), который на протяжении 5-ти введений в группе Пембролизумаб + Акситиниб был в среднем на 3,157% выше, чем в группе Ипилимумаб + Ниволумаб ( $p=0,004$ ).

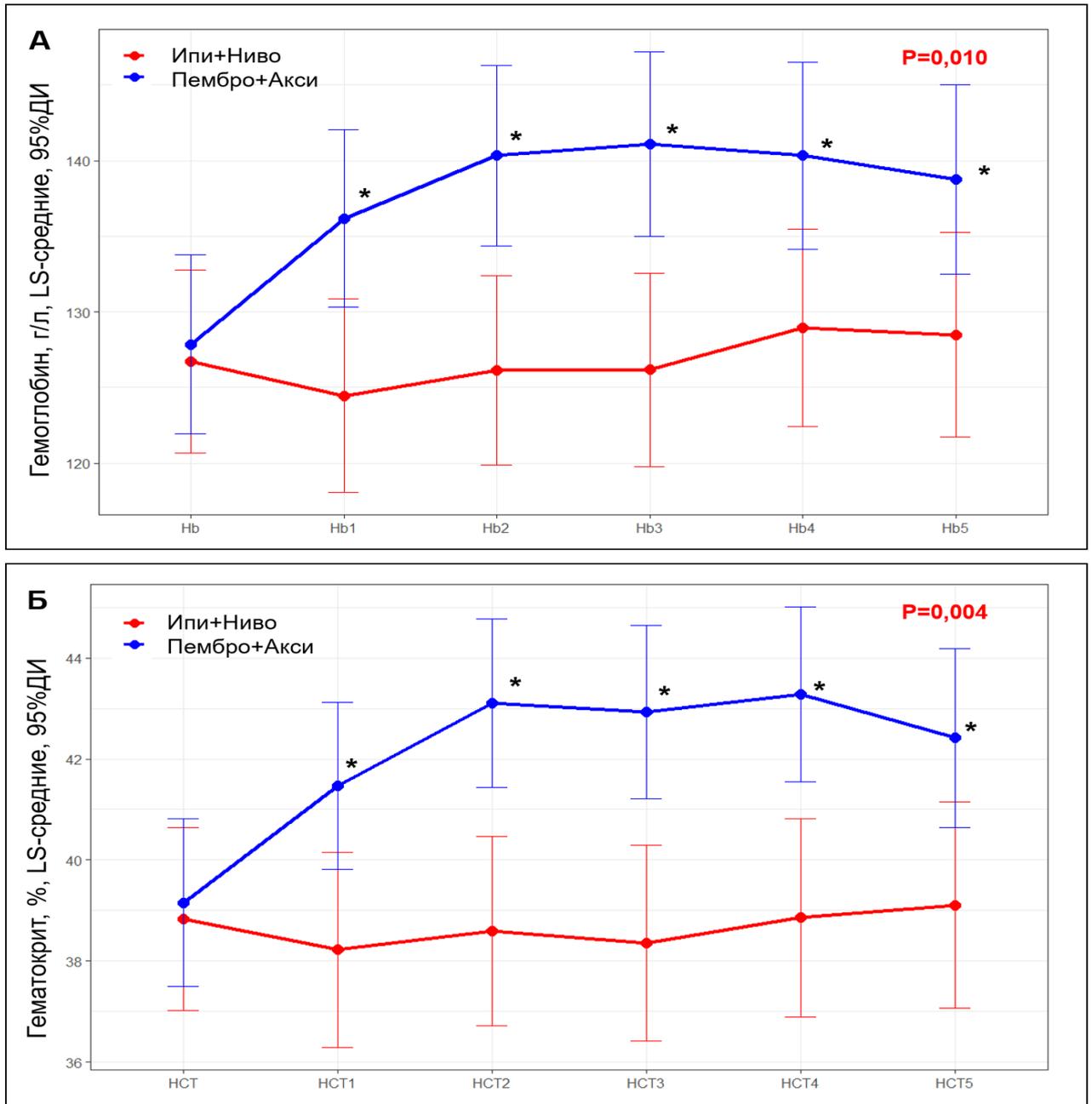


Рисунок 31 – Сравнительная динамика изменения гемоглобина (А) и гематокрита (Б) в группах пациентов, пролеченных Ипилимумабом + Ниволумабом (красная линия) и Пембролизумабом + Акситинибом (синяя линия) на протяжении 5-ти введений препаратов

Примечание - астериксом (\*) обозначены статистически значимо отличающиеся уровни гемоглобина и гематокрита между сравниваемыми группами.

При оценке сравнительной динамики гемоглобина (Рисунок 32А) и гематокрита (Рисунок 32Б) на протяжении 12-ти введений иммунотерапии было

также отмечено, что данные параметры статистически значимо выше в группе пациентов, пролеченных Пембролизумабом + Акситинибом. В среднем в указанный промежуток гемоглобин в группе Пембролизумаб + Акситиниб был на 9,407 г/л выше ( $p=0,010$ ), чем в группе Ипилимумаб + Ниволумаб, в то время как гематокрит – на 3,261% ( $p=0,002$ ).

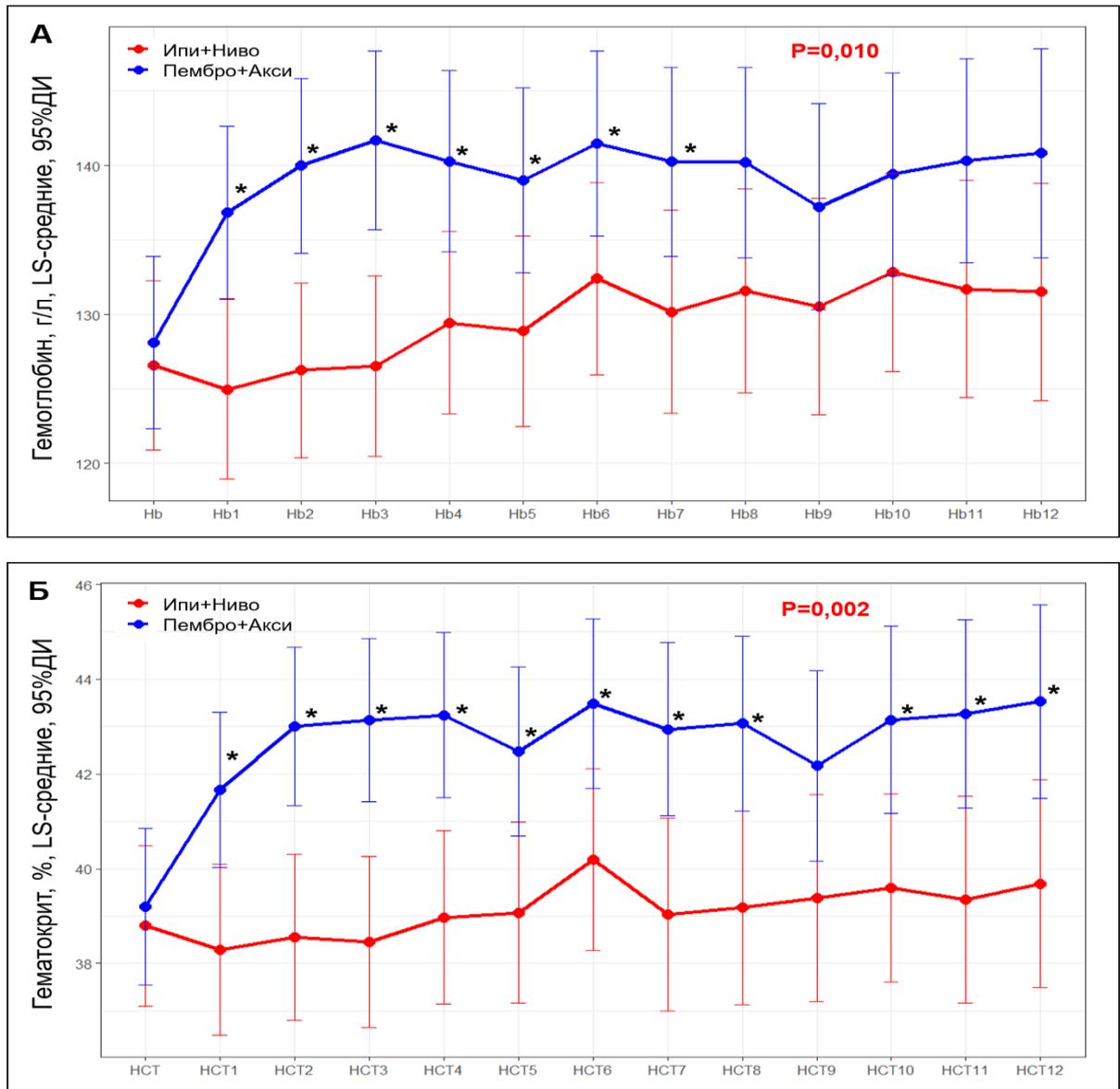


Рисунок 32 – Сравнительная динамика изменения гемоглобина (А) и гематокрита (Б) в группах пациентов, пролеченных Ипилимумабом + Ниволумабом (красная линия) и Пембролизумабом + Акситинибом (синяя линия) на протяжении 12-ти введений препаратов

Примечание - астериксом (\*) обозначены статистически значимо отличающиеся уровни гемоглобина и гематокрита между сравниваемыми группами.

### **3.6 Факторы прогноза развития нефротоксичности на фоне комбинированных режимов лекарственной терапии у пациентов метастатическим почечноклеточным раком с единственной почкой**

С целью выявления факторов прогноза развития нефротоксичности на фоне комбинированных режимов лекарственной терапии у пациентов метастатическим ПКР и единственной почкой нами был проведен линейный регрессионный анализ с расчётом коэффициентов линейной регрессии В. Коэффициенты линейной регрессии В показывают, на какую величину изменяется значение показателей фильтрационной функции почки (креатинина, мочевины и рСКФ) при наличии фактора риска (то есть женского пола, возраста старше 60 лет, сопутствующих заболеваний, ХБП, в том числе стадии 3б-4) или при изменении характеристик пациентов до начала иммунотерапии (то есть увеличении возраста на 10 лет, увеличении креатинина на 10 мкмоль/л, увеличении мочевины на 1 ммоль/л, увеличении рСКФ на мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, увеличении гемоглобина и гематокрита на 10 г/л и 10% соответственно).

Результаты линейного регрессионного анализа для потенциальных факторов прогноза изменения уровня креатинина на протяжении 14 и 28 недель иммунотерапии представлены в Таблице 21. Было установлено, что факторами, ассоциированными с увеличением уровня креатинина через 14 недель после начала иммунотерапии Ипилимумабом + Ниволумабом, оказались мужской пол, наличие ХБП, ХБП 3б-4 стадии, повышение исходного уровня креатинина на 10 мкмоль/л и исходного уровня мочевины на 1 ммоль/л, а также снижение исходной рСКФ на 10 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Так, например, при наличии ХБП креатинин на протяжении 14 недель терапии Ипилимумабом + Ниволумабом возрастает в среднем на 58,6 мкмоль/л (В=58,6; 95% ДИ: 20,2; 96,9; р=0,003). Сопутствующие заболевания, такие как АГ и СД, оказались ассоциированы с повышением уровня креатинина на протяжении 28 недель терапии Ипилимумабом + Ниволумабом в дополнение к описанным выше факторам.

Факторами, ассоциированными с увеличением уровня креатинина на протяжении 14 и 28 недель терапии Пембролизумабом + Акситинибом, оказались мужской пол, старший возраст, наличие сопутствующих заболеваний, наличие ХБП, ХБП 3б-4 стадии, повышение исходного уровня креатинина на 10 мкмоль/л и исходного уровня мочевины на 1 ммоль/л, а также снижение исходной рСКФ на 10 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Так, например, при наличии ХБП креатинин на протяжении 14 недель терапии Пембролизумабом + Акситинибом возрастает в среднем на 23,2 мкмоль/л (В=23,2; 95% ДИ: 12,6; 33,8; p<0,001).

Таким образом, факторы риска повышения уровня креатинина в процессе иммунотерапии Ипилимумабом + Ниволумабом и Пембролизумабом + Акситинибом, аналогичны. Тем не менее, следует отметить, что при аналогичных факторах риска креатинин на фоне терапии Пембролизумабом + Акситинибом повышается меньше, чем на фоне терапии Ипилимумабом + Ниволумабом. Как было сказано выше, при наличии ХБП креатинин на протяжении 14 недель терапии Ипилимумабом + Ниволумабом возрастает в среднем на 58,6 мкмоль/л, в то время как на фоне терапии Пембролизумабом + Акситинибом – на 23,2 мкмоль/л (более чем в 2 раза меньше).

Таблица 21 – Линейные регрессионные модели, показывающие, на сколько изменяется концентрация креатинина через 14 и 28 недель после начала иммунотерапии при наличии факторов риска или изменении показателей фильтрационной функции почки до начала иммунотерапии

Параметры	Креатинин через 14 недель				Креатинин через 28 недель			
	И+Н	р	П+А	р	И+Н	р	П+А	р
	В (95%ДИ)		В (95%ДИ)		В (95%ДИ)		В (95%ДИ)	
Пол:								
• Мужчины	Референс	-	Референс	-	Референс	-	Референс	-
• Женщины	-31,7 (-62,1; -1,2)	<b>0,042</b>	-23,3 (-32,3; -14,3)	<b>&lt;0,001</b>	-35,6 (-52,8; -18,5)	<b>&lt;0,001</b>	-22,4 (-29,2; -15,6)	<b>&lt;0,001</b>
Возраст (x10)	8,6 (-6,1; 23,4)	0,252	6,7 (1,6; 11,8)	<b>0,010</b>	2,8 (-6,5; 12,2)	0,558	9,2 (5,5; 12,9)	<b>&lt;0,001</b>
Возраст > 60 лет	8,4 (-13,3; 30,1)	0,445	14,5 (6,6; 22,4)	<b>&lt;0,001</b>	10,8 (-6,1; 27,7)	0,210	19,0 (12,4; 25,5)	<b>&lt;0,001</b>
Сопутствующие заболевания:								
• Нет	Референс	-	Референс	-	Референс	-	Референс	-
• АГ или СД или АГ+СД	-24,4 (-51,2; 2,5)	0,075	10,1 (1,1; 18,9)	<b>0,023</b>	21,5 (37,9; 5,0)	<b>0,011</b>	12,0 (5,4; 18,6)	<b>&lt;0,001</b>
ХБП	58,6 (20,2; 96,9)	<b>0,003</b>	23,2 (12,6-33,8)	<b>&lt;0,001</b>	50,4 (28,6; 74,0)	<b>&lt;0,001</b>	20,2 (12,5; 28,0)	<b>&lt;0,001</b>
Стадия ХБП:								
• ХБП3а	Референс	-	Референс	-	Референс	-	Референс	-
• ХБП3б-4	56,9 (23,8; 90,0)	<b>&lt;0,001</b>	16,0 (5,0; 27,0)	<b>0,005</b>	48,7 (28,6; 68,7)	<b>&lt;0,001</b>	18,7 (10,6; 26,8)	<b>&lt;0,001</b>
Креатинин (x10)	10,9 (6,4; 15,3)	<b>&lt;0,001</b>	8,7 (7,3; 10,2)	<b>&lt;0,001</b>	9,5 (7,1; 11,9)	<b>&lt;0,001</b>	8,3 (7,2; 9,4)	<b>&lt;0,001</b>
Мочевина	6,3 (1,4; 11,3)	<b>0,013</b>	3,5 (1,6; 5,4)	<b>&lt;0,001</b>	6,7 (3,6; 9,7)	<b>&lt;0,001</b>	3,7 (2,2; 5,1)	<b>&lt;0,001</b>
рСКФ (x10)	-26,2 (-37,0; -15,3)	<b>&lt;0,001</b>	-10,6 (-13,3; -7,9)	<b>&lt;0,001</b>	-23,4 (-30,0; -16,7)	<b>&lt;0,001</b>	-10,2 (-12,2; -8,1)	<b>&lt;0,001</b>
Гемоглобин (x10)	0,8 (-4,8; 6,3)	0,780	2,1 (-0,7; 4,9)	0,148	1,3 (-2,0; 4,6)	0,438	2,0 (-0,1; 4,1)	0,065
Гематокрит (x10)	-0,9 (-19,6; 17,7)	0,921	8,8 (-1,6; 19,2)	0,097	1,6 (-9,5; 12,8)	0,773	7,4 (-0,6; 15,3)	0,069

Графическое представление результатов линейного регрессионного анализа для наглядного сравнения факторов, ассоциированных с изменением креатинина на протяжении 14 и 28 недель иммунотерапии показано на Рисунке 33. При пересечении доверительными интервалами (серые линии, идущие от цветных точек) нуля (пунктирная линия) фактор не обладает статистически значимой взаимосвязью с концентрацией креатинина. При расположении графиков справа от нуля наличие или повышение фактора было ассоциировано с повышением креатинина, при расположении слева от нуля – с понижением креатинина.

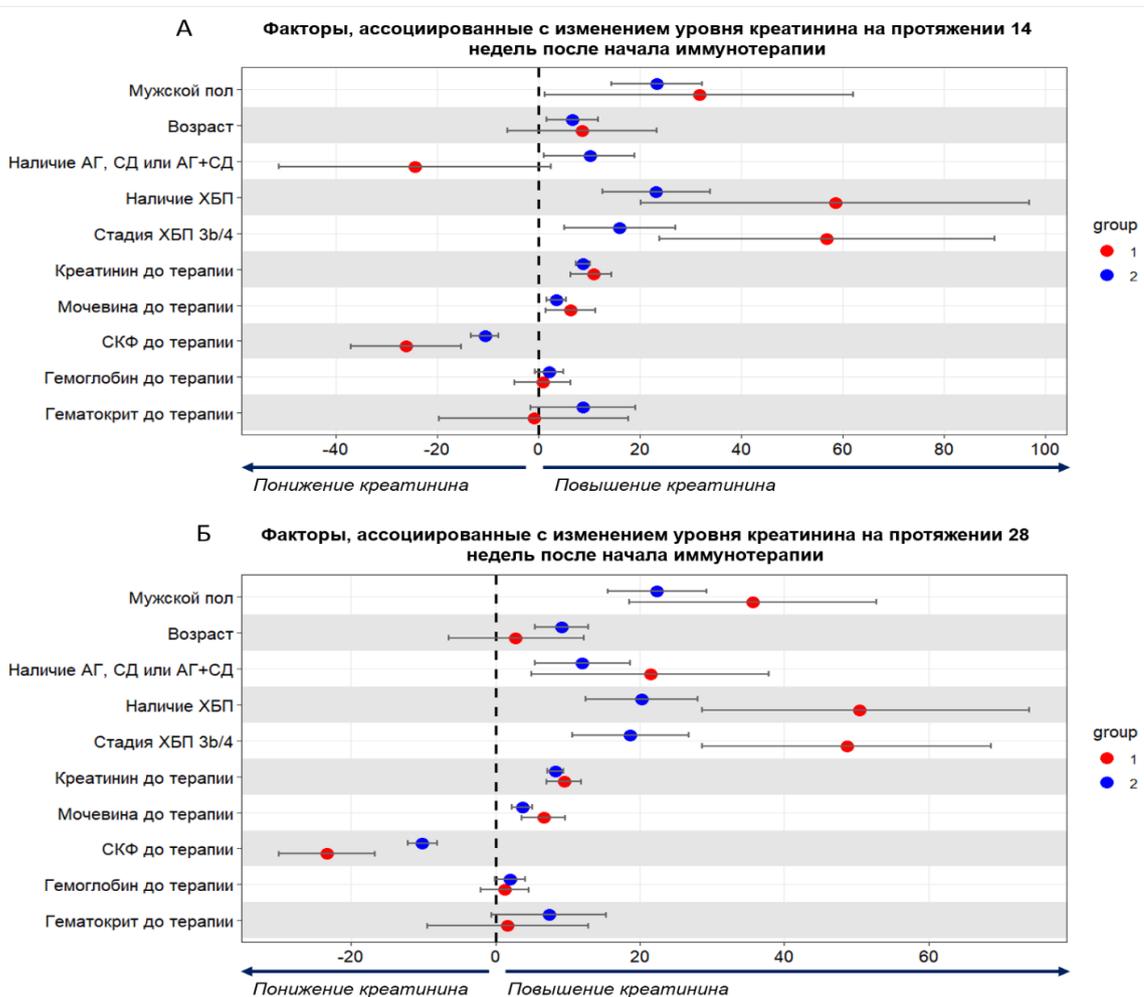


Рисунок 33 – Графическое представление результатов линейного регрессионного анализа для факторов, ассоциированных с изменением креатинина через 14 и 28 недель после начала терапии (А и Б)

Примечание - цветные круги – коэффициенты линейной регрессии B, серые линии – 95% доверительные интервалы; группа (красный цвет) – Ипилимумаб + Ниволумаб, группа 2 (синий цвет) – Пембролизумаб + Акситиниб

Результаты линейного регрессионного анализа для потенциальных факторов прогноза изменения уровня мочевины на протяжении 14 и 28 недель иммунотерапии представлены в Таблице 22. Было установлено, что факторами, ассоциированными с увеличением уровня мочевины через 14 недель после начала иммунотерапии Ипилимумабом + Ниволумабом, оказались наличие ХБП, ХБП 3б-4 стадии, повышение исходного уровня креатинина на 10 мкмоль/л и исходного уровня мочевины на 1 ммоль/л, а также снижение исходной рСКФ на 10 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Так, например, при наличии ХБП мочевины на протяжении 14 недель иммунотерапии возрастает в среднем на 4,1 ммоль/л (В=4,1; 95% ДИ: 1,5; 6,7; p<0,001). Сопутствующие заболевания, такие как АГ и СД, мужской пол и более старший возраст оказались ассоциированы с увеличением уровня мочевины на протяжении 28 недель терапии Ипилимумабом + Ниволумабом в дополнение к описанным выше факторам. Факторами, ассоциированными с увеличением уровня мочевины на протяжении 14 и 28 недель терапии Пембролизумабом + Акситинибом оказались мужской пол, старший возраст, наличие ХБП, ХБП 3б-4 стадии, повышение исходного уровня креатинина на 10 мкмоль/л и исходного уровня мочевины на 1 ммоль/л, снижение исходной рСКФ на 10 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Так, например, при наличии ХБП уровень мочевины на протяжении 14 недель терапии Пембролизумабом + Акситинибом возрастает в среднем на 2,9 ммоль/л (В=2,9; 95% ДИ: 1,7; 4,1; p<0,001). Таким образом, факторы риска повышения уровня мочевины на протяжении 14 и 28 недель на фоне 2 режимов терапии, аналогичны и соответствуют показателям сниженной фильтрационной функции почки до начала иммунотерапии. Тем не менее, следует отметить, что при аналогичных факторах риска мочевины на фоне терапии Пембролизумабом + Акситинибом повышается меньше, чем на фоне терапии Ипилимумабом + Ниволумабом. Как было сказано выше, при наличии ХБП мочевины на протяжении 14 недель терапии Ипилимумабом + Ниволумабом возрастает в среднем на 4,1 ммоль/л, в то время как на фоне терапии Пембролизумабом + Акситинибом – на 2,9 мкмоль/л.

Таблица 22 – Линейные регрессионные модели, показывающие, на сколько изменяется концентрация мочевины через 14 и 28 недель после начала иммунотерапии при наличии факторов риска или изменении показателей фильтрационной функции почки до начала иммунотерапии

Параметры	Мочевина через 14 недель				Мочевина через 28 недель			
	И+Н	р	П+А	р	И+Н	р	П+А	р
	В (95%ДИ)		В (95%ДИ)		В (95%ДИ)		В (95%ДИ)	
Пол								
• Мужчины	Референс	-	Референс	-	Референс	-	Референс	-
• Женщины	-1,1 (-3,1; 1,0)	0,311	0,3 (-0,9; 1,4)	0,663	-1,3 (-2,6; -0,02)	<b>0,047</b>	0,5 (-0,3; 1,3)	0,217
Возраст (x10)	0,9 (-0,1; 1,9)	0,071	1,2 (0,6; 1,9)	<b>&lt;0,001</b>	0,7 (0,03; 1,3)	<b>0,04</b>	1,3 (0,9; 1,7)	<b>&lt;0,001</b>
Возраст > 60 лет	1,8 (-0,1; 3,7)	0,054	2,2 (1,2; 3,3)	<b>&lt;0,001</b>	1,3 (0,1; 2,5)	<b>0,028</b>	2,2 (1,4; 2,9)	<b>&lt;0,001</b>
Сопутствующие заболевания:								
• Нет	Референс	-	Референс	-	Референс	-	Референс	-
• АГ или СД или АГ+СД	-1,8 (-3,6; 0,02)	0,052	0,7 (-0,3; 1,8)	0,175	1,2 (0,01; 2,3)	<b>0,041</b>	0,7 (-0,1; 1,4)	0,078
ХБП	4,1 (1,5; 6,7)	<b>&lt;0,001</b>	2,9 (1,7; 4,1)	<b>&lt;0,001</b>	3,6 (1,9; 5,2)	<b>&lt;0,001</b>	2,4 (1,6; 3,3)	<b>&lt;0,001</b>
Стадия ХБП								
• ХБП3а	Референс	-	Референс	-	Референс	-	Референс	-
• ХБП3б-4	3,7 (1,7; 5,8)	<b>&lt;0,001</b>	1,9 (0,5; 3,3)	<b>0,009</b>	3,5 (2,2; 4,9)	<b>&lt;0,001</b>	2,0 (1,0; 3,0)	<b>&lt;0,001</b>
Креатинин (x10)	0,7 (0,4; 1,0)	<b>&lt;0,001</b>	0,5 (0,3; 0,7)	<b>&lt;0,001</b>	0,5 (0,3; 0,7)	<b>&lt;0,001</b>	0,5 (0,3; 0,6)	<b>&lt;0,001</b>
Мочевина	0,7 (0,4; 1,0)	<b>&lt;0,001</b>	0,8 (0,6; 1,0)	<b>&lt;0,001</b>	0,7 (0,4; 0,9)	<b>&lt;0,001</b>	0,7 (0,6; 0,9)	<b>&lt;0,001</b>
рСКФ (x10)	-1,8 (-2,5; -1,1)	<b>&lt;0,001</b>	-1,0 (-1,4; -0,6)	<b>&lt;0,001</b>	-1,5 (-2,0; -1,0)	<b>&lt;0,001</b>	-0,9 (-1,2; -0,7)	<b>&lt;0,001</b>
Гемоглобин (x10)	-0,2 (-0,7; 0,2)	0,259	-0,0 (-0,3; 0,3)	0,950	-0,2 (-0,5; 0,0)	0,066	-0,2 (-0,4; 0,0)	0,158
Гематокрит (x10)	-1,0 (-2,4; 0,5)	0,187	0,2 (-1,1; 1,5)	0,727	-0,9 (-1,8; -0,0)	<b>0,037</b>	-0,5 (-1,5; 0,4)	0,267

Графическое представление результатов линейного регрессионного анализа для наглядного сравнения факторов, ассоциированных с изменением мочевины на протяжении 14 и 28 недель иммунотерапии показано на Рисунке 34. При пересечении доверительными интервалами (серые линии, идущие от цветных точек) нуля (пунктирная линия) фактор не обладает статистически значимой взаимосвязью с концентрацией мочевины. При расположении графиков справа от нуля наличие или повышение фактора было ассоциировано с повышением мочевины, при расположении слева от нуля – с понижением мочевины.

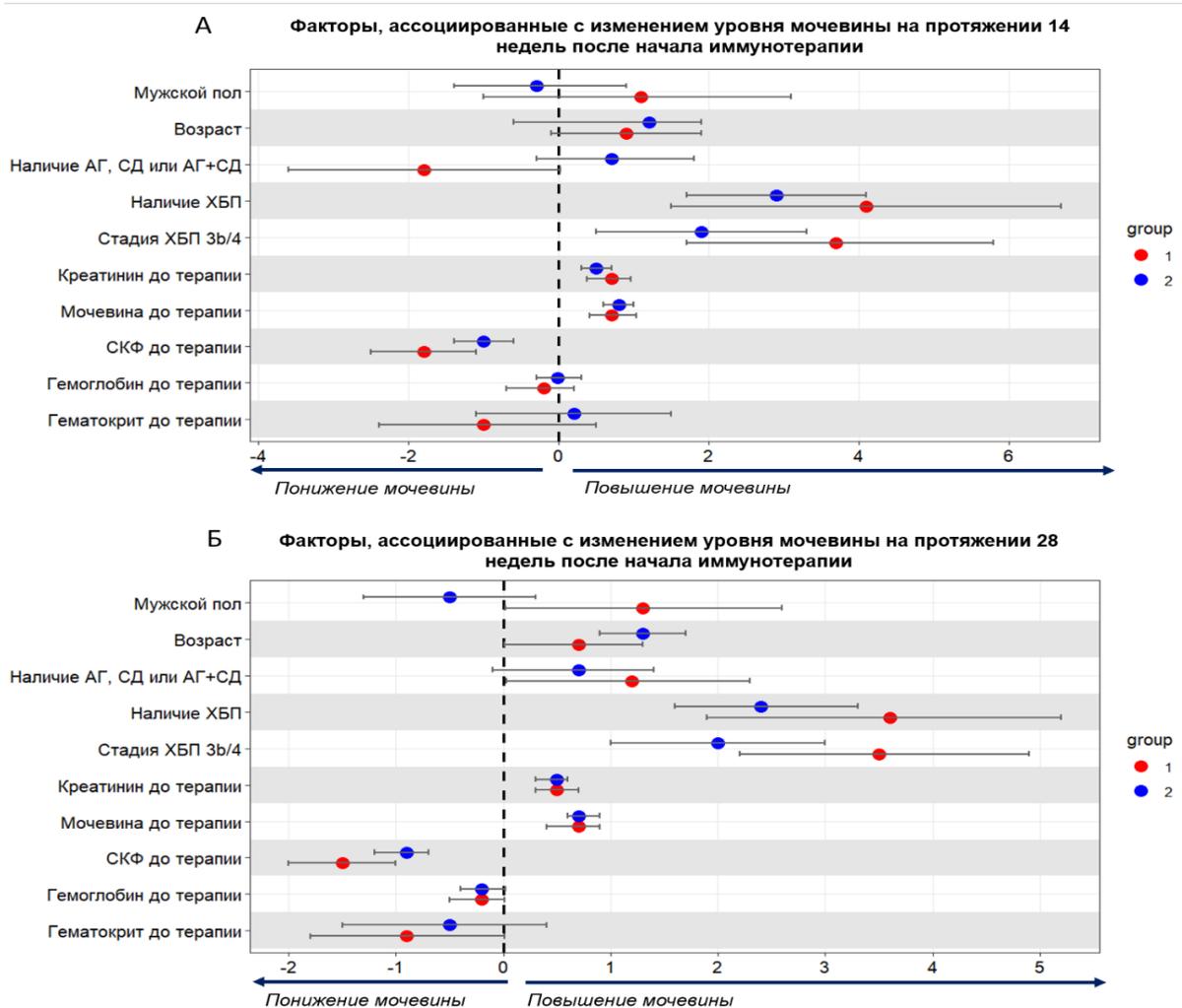


Рисунок 34 – Графическое представление результатов линейного регрессионного анализа для факторов, ассоциированных с изменением мочевины через 14 и 28 недель после начала терапии (А и Б)

Примечание - цветные круги – коэффициенты линейной регрессии В, серые линии – 95% доверительные интервалы; группа (красный цвет) – Ипилимумаб + Ниволумаб, группа 2 (синий цвет) – Пембролизумаб + Акситиниб

Результаты линейного регрессионного анализа для потенциальных факторов риска изменения рСКФ на протяжении 14 и 28 двух режимов иммунотерапии представлены в Таблице 23. Было установлено, что факторами, ассоциированными со снижением рСКФ на протяжении 14 и 28 недель после начала иммунотерапии Ипилиумабом + Ниволумабом, оказались пожилой возраст, наличие ХБП, ХБП 3б-4 стадии, повышение исходного уровня креатинина на 10 мкмоль/л и исходного уровня мочевины на 1 ммоль/л, а также снижение исходной рСКФ на 10 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. При наличии ХБП рСКФ на протяжении 14 недель терапии Ипилиумабом + Ниволумабом снижается в среднем на 27,1 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (В=-27,1; 95% ДИ: -33,9; -20,3; p<0,001). У пациентов старше 60 лет рСКФ на протяжении 14 недель терапии Ипилиумабом + Ниволумабом снижается в среднем на 9,7 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (В=-9,7; 95% ДИ: -15,7; -3,9; p<0,001). Факторами, ассоциированными со снижением рСКФ на протяжении 14 и 28 недель терапии Пембролизумабом + Акситинибом, оказались более старший возраст, наличие ХБП, ХБП 3б-4 стадии, повышение исходного уровня креатинина на 10 мкмоль/л и исходного уровня мочевины на 1 ммоль/л, а также снижение исходной рСКФ на 10 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Так, например, при наличии ХБП рСКФ на протяжении 14 недель терапии Пембролизумабом + Акситинибом снижается в среднем на 23,5 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (В=-23,5; 95% ДИ: -29,1; -18,0; p<0,001). У пациентов старше 60 лет рСКФ на протяжении 14 недель терапии Пембролизумабом + Акситинибом снижается в среднем на 15,6 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (В=-15,6; 95% ДИ: -20,7; -10,6; p<0,001). АГ и СД оказались ассоциированы со снижением СКФ на протяжении 28 недель терапии Пембролизумабом + Акситинибом в дополнение к описанным выше факторам.

Таким образом, факторы риска снижения рСКФ на фоне иммунотерапии Ипилиумабом + Ниволумабом и Пембролизумабом + Акситинибом аналогичны. При аналогичных факторах риска рСКФ на фоне терапии Пембролизумабом + Акситинибом снижается в той же степени, что и на фоне терапии Ипилиумабом + Ниволумабом.

Таблица 23 – Линейные регрессионные модели, показывающие, на сколько изменяется рСКФ через 14 и 28 недель после начала иммунотерапии при наличии факторов риска или изменении показателей фильтрационной функции почки до начала иммунотерапии

Параметры	СКФ через 14 недель				СКФ через 28 недель			
	И+Н	р	П+А	р	И+Н	р	П+А	р
	В (95%ДИ)		В (95%ДИ)		В (95%ДИ)		В (95%ДИ)	
Пол								
• Мужчины	Референс	-	Референс	-	Референс	-	Референс	-
• Женщины	-4,1 (-10,8; 2,7)	0,237	-0,2 (-5,9; 5,5)	0,945	-1,3 (-5,7; 3,2)	0,578	-0,5 (-5,0; 4,0)	0,829
Возраст (x10)	-5,7 (-8,8; -2,6)	<0,001	-8,7 (-11,5; -5,9)	<0,001	-4,6 (-6,9; -2,3)	<0,001	-9,4 (-11,5; -7,3)	<0,001
Возраст > 60 лет	-9,7 (-15,7; -3,9)	<0,001	-15,6 (-20,7; -10,6)	<0,001	-10,0 (-14,1; -5,9)	<0,001	-17,2 (-20,9; -13,4)	<0,001
Сопутствующие заболевания:								
• Нет	Референс	-	Референс	-	Референс	-	Референс	-
• АГ или СД или АГ+СД	4,8 (-1,1; 10,7)	0,112	-3,4 (-8,7; 1,9)	0,207	4,1 (-0,1; 8,3)	0,057	-4,3 (-8,4; -0,2)	<b>0,038</b>
ХБП	-27,1 (-33,9; -20,3)	<0,001	-23,5 (-29,1; -18,0)	<0,001	-24,4 (-29,3; -19,5)	<0,001	-21,8 (-26,1; -17,6)	<0,001
Стадия ХБП								
• ХБП3а	Референс	-	Референс	-	Референс	-	Референс	-
• ХБП3б-4	-12,4 (-17,9; -7,0)	<0,001	-12,6 (-16,8; -8,4)	<0,001	-11,6 (-15,5; -7,8)	<0,001	-12,9 (-16,2; -9,6)	<0,001
Креатинин (x10)	-2,5 (-3,4; -1,6)	<0,001	-4,7 (-5,6; -3,8)	<0,001	-2,2 (-2,8; -1,7)	<0,001	-4,6 (-5,3; -3,8)	<0,001
Мочевина	-2,1 (-3,1; -1,0)	<0,001	-2,0 (-3,0; -0,9)	<0,001	-2,3 (-3,0; -1,6)	<0,001	-2,0 (-2,8; -1,2)	<0,001
рСКФ (x10)	9,7 (7,9; 11,5)	<0,001	9,3 (8,1; 10,5)	<0,001	9,0 (7,7; 10,3)	<0,001	9,1 (8,2; 10,1)	<0,001
Гемоглобин (x10)	-0,1 (-1,5; 1,3)	0,926	-1,6 (-3,3; 0,1)	0,070	-0,4 (-1,3; 0,6)	0,450	-1,5 (-2,8; -0,2)	<b>0,022</b>
Гематокрит (x10)	0,4 (-4,4; 5,1)	0,876	-5,8 (-12,0; 0,5)	0,073	-0,6 (-3,8; 2,6)	0,731	-5,4 (-10,4; -0,5)	<b>0,031</b>

Графическое представление результатов линейного регрессионного анализа для наглядного сравнения факторов, ассоциированных с изменением рСКФ на протяжении 14 и 28 недель иммуноterapiи, показано на Рисунке 35. При пересечении доверительными интервалами (серые линии, идущие от цветных точек) нуля (пунктирная линия) фактор не обладает статистически значимой взаимосвязью с концентрацией рСКФ. При расположении графиков справа от нуля наличие или повышение фактора было ассоциировано с повышением рСКФ, при расположении слева от нуля – с понижением рСКФ.

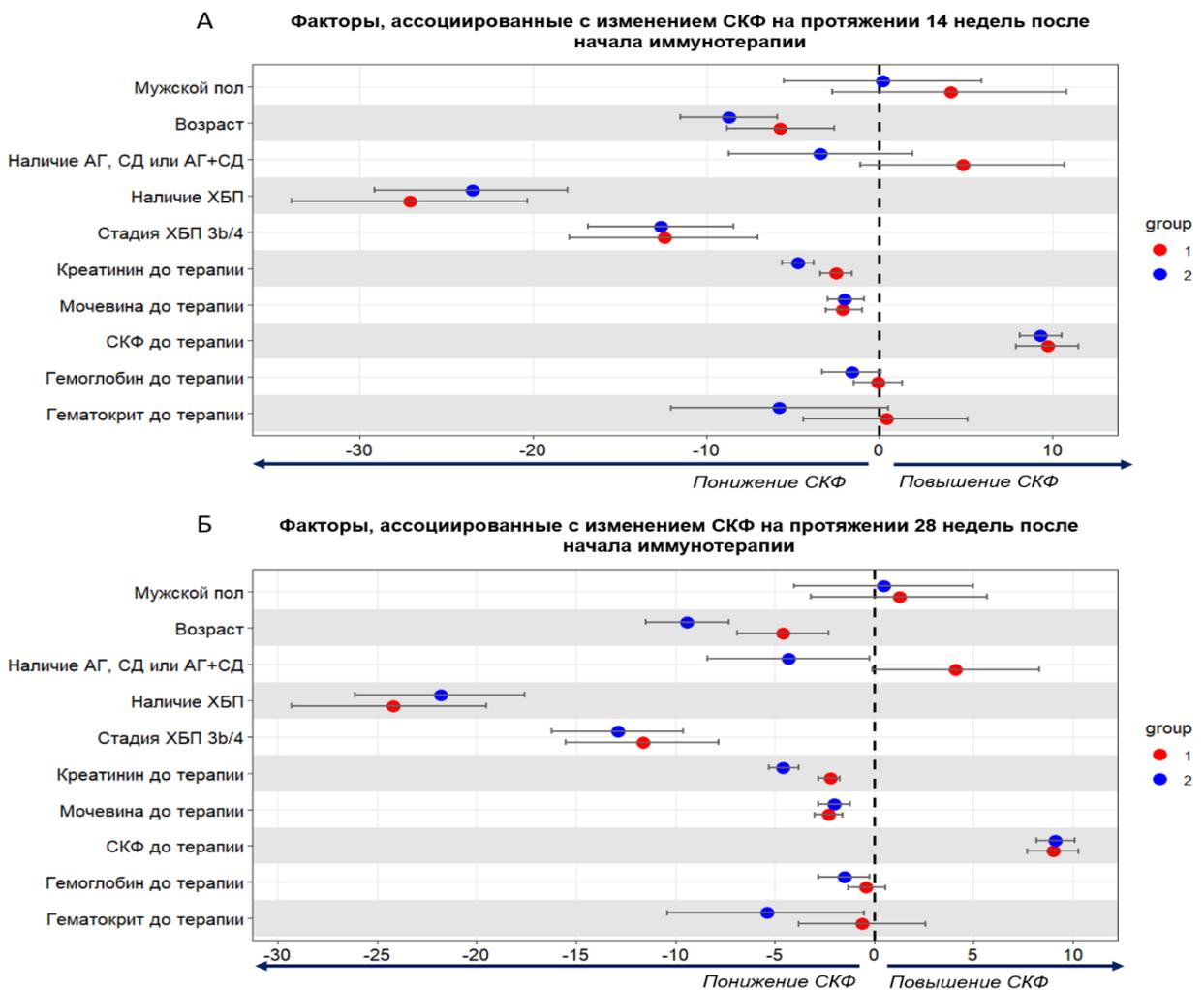


Рисунок 35 – Графическое представление результатов линейного регрессионного анализа для факторов, ассоциированных с изменением рСКФ через 14 и 28 недель после начала терапии (А и Б)

Примечание - цветные круги – коэффициенты линейной регрессии В, серые линии – 95% доверительные интервалы; группа (красный цвет) – Ипилимумаб + Ниволумаб, группа 2 (синий цвет) – Пембролизумаб + Акситиниб

Учитывая, что при аналогичных факторах риска под влиянием терапии Пембролизумабом + Акситинибом отмечается меньшее повышение креатинина и мочевины по сравнению с группой пациентов, пролеченных Ипилимумабом + Ниволумабом, мы решили оценить эффект группы лечения на концентрацию креатинина, мочевины и рСКФ на протяжении 14 и 28 недель терапии. Результаты анализа представлены в Таблице 24. Коэффициенты линейной регрессии В показывают, насколько изменяется концентрация креатинина на протяжении 14 и 28 недель терапии при назначении Пембролизумаба + Акситиниба по сравнению с Ипилимумабом + Ниволумабом.

Как видно из представленной Таблицы 24, концентрация креатинина и мочевины при назначении Пембролизумаба + Акситиниба на протяжении 14 и 28 недель терапии статистически значимо меньше по сравнению с Ипилимумабом + Ниволумабом. Так, например, креатинин на протяжении 14 недель терапии в группе, получающей Пембролизумаб + Акситиниб в среднем на 23,6 мкмоль/л ниже, чем в группе, получающей Ипилимумаб + Ниволумаб.

Таблица 24 – Результаты линейного регрессионного анализа, отражающие влияние группы лечения на показатели креатинина, мочевины и рСКФ на протяжении 14 и 28 недель лечения (группа Ипилимумаб + Ниволумаб – референс)

		В (ОШ)	р
<b>Креатинин 14 недель</b>			
• Ипилимумаб + Ниволумаб		Референс	-
• Пембролизумабом + Акситинибом	+	-23,6 (-36,5; -10,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Креатинин 28 недель</b>			
• Ипилимумаб + Ниволумаб		Референс	-
• Пембролизумабом + Акситинибом	+	-17,4 (-25,3; -9,5)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Мочевина 14 недель</b>			
• Ипилимумаб + Ниволумаб		Референс	-
• Пембролизумабом + Акситинибом	+	-1,7 (-2,7; -0,7)	<b>0,001</b>
<b>Мочевина 28 недель</b>			
• Ипилимумаб + Ниволумаб		Референс	-

## Продолжение таблицы 24

		В (ОШ)	p
• Пембролизумабом Акситинибом	+	-1,5 (-2,1; -0,9)	<b>&lt;0,001</b>
pСКФ 14 недель			
• Ипилимумаб + Ниволумаб		Референс	-
• Пембролизумабом Акситинибом	+	2,8 (-1,1; 6,6)	0,157
pСКФ 28 недель			
• Ипилимумаб + Ниволумаб		Референс	-
• Пембролизумабом Акситинибом	+	2,5 (-0,2; 5,3)	0,068

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно данным ВОЗ в мире почечноклеточный рак (ПКР) занимает 14-е место по онкологической заболеваемости взрослого населения и 16-е по смертности. Он встречается у 2,3% населения мира по данным международного агентства по изучению рака. Каждый третий пациент с ПКР умирает от данного злокачественного новообразования (ЗНО) [86]. Почечноклеточный светлоклеточный рак является одной из наиболее иммуногенных опухолей и поэтому традиционно применение иммунотерапии было основной опцией лекарственного лечения распространенных стадий опухолевого процесса. За последние 20 лет подходы к лекарственной терапии ПКР претерпели значительные изменения. Таргетные и новые иммунные препараты стали активно внедряться в клиническую практику онколога после значимых научных открытий в области молекулярной генетики и иммунологии [12, 66].

Проведение противоопухолевой терапии у пациентов с метастатическим ПКР направлено на увеличение продолжительности жизни при сохранении ее качества. В данной когорте пациентов лечение проводят до прогрессирования или неприемлемой токсичности. К непереносимой токсичности относят различные нежелательные явления, которые вовлекают разные системы и органы. Следование регламентированному графику терапии и коррекция нежелательных явлений способствует более эффективному лечению, косвенно влияя на увеличение выживаемости пациентов.

Основными нежелательными явлениями на фоне моно- и комбинированной иммунотерапии являются аутоиммунные реакции с повреждением различных органов и систем: иммуноассоциированные пульмонит, гепатит, тиреоидит, энтероколит, дерматит и др. Таргетная терапия имеет разный профиль токсичности и зависит от препарата. Исследование нефротоксичности этих групп препаратов на данный момент представляет научный и экономический интерес поскольку последние 15 лет проводятся попытки по внедрению моноклональных антител в лечение злокачественных опухолей различного гистогенеза. Развитие

секвенирования нового поколения и биоинженерии открывают дорогу для таргетных препаратов. В нашем исследовании изучались две наиболее используемые схемы лекарственной терапии ПКР ипилимумаб и ниволумаб [52] (комбинированная иммунотерапия), пембролизумаб и акситиниб [55] (комбинированная иммунотаргетная терапия).

Комбинация иммунологических препаратов ипилимумаба и ниволумаба используется не только для лечения ПКР, данная опция применяется при меланоме кожи, раке легкого, раке органов головы и шеи, колоректальном раке, карциноме Меркеля, лимфоме Ходжкина и других ЗНО. Комбинация пембролизумаба и акситиниба на данный момент используется только при лечении метастатического и (или) нерезектабельного ПКР.

В мировой онкологической практике данные лекарственные комбинации в лечении ПКР используются с 2018–2019 годов. До сих пор не было крупных исследований по изучению развития нефротоксичности на фоне этих двух комбинаций и сравнению этих двух лекарственных опций. Наиболее уязвимой группой являются пациенты с единственной почкой. Одним из основных критериев включения в наше исследование была нефрэктомия на первом этапе, поскольку именно в этой когорте можно наглядно отследить изменение выделительной функции на разных этапах лечения. Еще перед началом исследования предполагалось, что результаты конкретно в этой подгруппе позволят дополнить модели прогноза IMDC [62] и MSKCC [47] и оптимизировать подбор лекарственной терапии для пациентов с ХБП. Данный опыт может быть экстраполирован в клинической практике врача-онколога при назначении ипилимумаба и ниволумаба при других ЗНО.

Фильтрационная функция единственной почки имеет важное значение для лечения и прогноза онкологических больных, тем не менее ее не принято учитывать при подборе лекарственной терапии и стратифицировать пациентов на группы риска по стадиям ХБП. Не редко это приводит к перерыву в лечении и заместительной почечной терапии. Такие осложнения можно рассматривать как

ятрогенные и в нашем исследовании мы постарались сравнить функцию единственной почки в обеих группах с целью исключения таких ошибок.

Комбинация ипилимумаба и ниволумаба является одной из самых эффективных, дорогостоящих и токсичных схем иммунной терапии на данный момент [4]. Несмотря на эффективность среди пациентов с генерализованным ПКР неблагоприятного прогноза, данная комбинация имеет более выраженные иНЯ по сравнению с таргетной монотерапией или одним ингибитором PD-1 [79].

Ниволумаб, как ингибитор PD-1, способен приводить к ОПП, проявляющуюся развитием протеинурии, электролитных нарушений, увеличением уровня креатинина и мочевины [58]. В 2019 году Sandhya Manohar и соавторы опубликовали результаты мета-анализа, включающего 11,5 тысяч пациентов, ОПП развивалось у 2,2% больных на фоне монотерапии ниволумабом [63]. ОПП увеличивается до 5% при одновременном введении ипилимумаба и ниволумаба [26, 50]. Развитие ОПП на фоне терапии ипилимумабом является дозозависимым [32] и обусловлено наличием ХБП и приемом ряда медикаментов.

С 01.01.19 по 31.12.20 Amalie Valentin et al. провели исследование, в котором наблюдались 104 пациента с ПКР и 96 пациентов с меланомой. Обе группы пациентов получали терапию ипилимумабом и ниволумабом по поводу диссеминированного опухолевого процесса. У 15 пациентов (16%) с меланомой был эпизод ОПП, 2 из них параллельно принимали ИПП. В группе ПКР ОПП на фоне лечения развилось у 26 пациентов (25%), 4 из них параллельно принимали ИПП [30].

Liu C. et al. (2023) опубликовали результаты мета-анализа, включающего более 24 тысяч онкологических пациентов, частота развития ОПП на фоне иммунной терапии составляет 5,7% (95% ДИ: 3,7 – 8,2). Факторами развития ОПП являются ипилимумаб (ОШ=2,66; 95% ДИ: 1,42 – 4,98), комбинированная иммунотерапия (ОШ=2,45; 95% ДИ: 1,4 – 4,31), ХБП перед началом лечения (ОШ=2,9; 95% ДИ: 1,65 – 5,11), НПВС (ОШ=2,61; 95% ДИ: 1,90 – 3,57), экстраренальные НЯ (ОШ=2,34; 95% ДИ: 1,53 – 3,59), использование ИПП (ОШ=2,23; 95% ДИ: 1,88 – 2,64) и старший возраст (ОШ=1,01; 95% ДИ: 1,00 – 1,03) [46].

Результаты этих исследований в целом согласуются с результатами, полученными в рамках нашей работы. В течение первых 28 недель наблюдения на фоне терапии ипилимумабом и ниволумабом частота ОПП максимальна после 10-го введения и составляет 25%. ОПП после первых 5-ти введений развивалась у 11% пациентов. Дополнительно нами было показано, что у пациентов отмечается прогрессивное повышение уровня креатинина с максимальным подъёмом до 160,3 мкмоль/л после 3-го введения при исходном значении 127,8 мкмоль/л в среднем по выборке. Аналогичная закономерность отмечалась и для мочевины, которая поднималась максимально до 10,2 ммоль/л после 3-го и 5-го введений при исходном значении 8,1 ммоль/л в среднем по выборке [1, 11].

Комбинация пембролизумаба и акситиниба рекомендована в качестве первой линии для всех групп прогноза согласно моделям IMDC и MSKCC. Отдельных крупных исследований по развитию нефротоксичности у пациентов с одной почкой на фоне этой лекарственной терапии до сих пор не было. Согласно мета-анализу Sandhya Manohar et al. (2019) ОПП развивается у 2% пациентов на фоне терапии пембролизумабом [63]. По результатам последнего мета-анализа по сравнению иНЯ от 2024 года, включающего более 4 тысяч пациентов с ПКР органов головы и шеи, шанс развития ОПП на фоне лечения пембролизумабом увеличивался в 3 раза [33].

На данный момент существует несколько теорий по патогенезу нефротоксичности на фоне иммунной терапии [7].

Во-первых, анти-CTLA МКА и анти-PD-1 МКА могут вызывать выработку антител против собственных антигенов, расположенных на подоцитах, эпителиальных клетках канальцев или мезангиальных клетках. Лечение ипилимумабом ассоциируется с волчаночноподобной гломерулопатией, а также с циркулирующими в сыворотке уровнями антител к ядерному антигену и антител к двухцепочечной ДНК, напоминающих фенотип аутоиммунного волчаночного нефрита.

Во-вторых, пролиферация и aberrантная активации клона аутореактивных Т-клеток. Эта гипотеза подтверждена наличием мощной инфильтрации

эффекторными Т-клетками органов, не связанных с опухолью. Возможно, причиной острого тубулоинтерстициального нефрита (ОТИН) может быть внутренний почечный антиген, изначально переносимый, но распознаваемый как чужеродный из-за торможения передачи сигналов CTLA-4/PD-1 в аутореактивных Т-клетках [70].

В исследовании AXIS сравнивалась эффективность акситиниба с сорафенибом среди пациентов с генерализованным ПКР в качестве второй линии терапии. В группе акситиниба у 55% пациентов было повышение креатинина не выше 350 мкмоль/л [31].

В исследовании JAVELIN Renal 101 сравнивали эффективность акситиниба и авелумаба с сунитинибом среди пациентов с генерализованным ПКР в качестве первой линии терапии [22]. В группе комбинированной терапии выраженных НЯ со стороны почек отмечено не было.

Согласно данным исследования KEYNOTE-426 вероятность развития ОПП на фоне комбинированной иммунотаргетной терапии пембролизумабом и акситинибом составляет около 1,2% [56].

Оба клинических исследования не продемонстрировали большей нефротоксичности комбинированных режимов по сравнению с монотерапией акситинибом.

Результаты этих исследований согласуются с нашими [10], которые мы получили при анализе функции единственной почки в группе пембролизумаба и акситиниба. Несмотря на относительную клиническую безопасность данной схемы описан ряд механизмов развития почечного повреждения на фоне терапии ИТК. Акситиниб является селективным ингибитором VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3. Препараты из данной группы имеют сходные побочные эффекты: АГ, диарея, кожная сыпь и почечное повреждение. VEGF способствует транскрипции эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), тем самым увеличивая выработку оксида азота (NO), а также индуцирует выработку простаглицлина (PGI<sub>2</sub>) посредством активации фосфолипазы А<sub>2</sub>, что приводит к вазодилатации. Ингибирования VEGF приводит к снижению продукции NO и PGI<sub>2</sub>, что ведет к

вазоконстрикции и повышению артериального давления. Снижение продукции NO влечет за собой повышение концентрации натрия. Помимо этого, использование анти-VEGF терапии может приводить к повышенной активации эндотелина-1 (ET-1), мощного вазоконстриктора [44]. Таким образом, гипертензия и задержка натрия могут приводить к повреждению почек [85]. Так же, описано развитие протеинурии на фоне применения анти-VEGF-терапии. Основным механизмом почечного повреждения при протеинурии по результатам биопсии была тромботическая микроангиопатия (ТМА), свидетельствующая о повреждении сосудов [29].

Таким образом, в целом результаты нашего диссертационного исследования [14] по сравнению нефротоксичности двух схем комбинированной лекарственной терапии метастатического ПКР согласуются с опытом зарубежных исследований и клинического опыта реальной практики. За последние 20 лет удалось добиться существенного прогресса и увеличения общей выживаемости среди пациентов с распространенным ПКР за счет применения системной лекарственной терапии - таргетной и иммунной терапии. Наше исследование показало необходимость дополнительного подгруппового анализа среди пациентов с одной почкой (ранее перенесших нефрэктомию) и стратификацию риска ОПП исходя из уровня рСКФ (стадии ХБП) перед началом системной лекарственной терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая работа выполнена на 100 пациентах с почечно-клеточным раком, проходивших обследование и лечение в ГБУЗ ММНКЦ им. С. П. Боткина (отделение онкоурологии, дневной и круглосуточный стационары противоопухолевой лекарственной терапии) Департамента здравоохранения города Москвы в 2020-2023 годах.

Диссертация рассматривают проблему нефротоксичности современной лекарственной терапии у пациентов с распространенными стадиями ПКР, ранее перенесших одностороннюю нефрэктомия и с сопутствующей ХБП. Особенностью данного исследования является то, что оно было проведено на пациентах ПКР с единственной почкой, что являлось серьезным лимитирующим фактором во многих клинических ситуациях и научных исследованиях для данной подгруппы.

Настоящее исследование состоит из 2 частей. Первая из них посвящена анализу фильтрационной функции почки у пациентов с IV стадией ПКР до проведения односторонней нефрэктомии. Анализ рСКФ у пациентов с IV стадией рака почки до односторонней нефрэктомии демонстрирует высокую частоту встречаемости ХБП – 80,3% (2 стадия ХБП и выше).

Вторая часть исследования посвящена оценке фильтрационной функции почки после односторонней нефрэктомии пациентам с III и IV стадиями рака почки на фоне лекарственной терапии метастатического ПКР. Анализ рСКФ у пациентов IV стадиями рака почки после односторонней нефрэктомии демонстрирует дальнейшее снижение рСКФ в первые 6 месяцев после хирургического лечения. Большинство пациентов с III и IV стадиями ПКР начинают лекарственную терапию в первые 6 месяцев после нефрэктомии – 77%.

Все пациенты исследования разделены на две группы по 50 человек в зависимости от режима лекарственной терапии. Первая группа получала комбинированную иммунотерапия по схеме Ипилимумаб + Ниволумаб в 1ой линии. Вторая группа получала иммунотаргетную терапию по схеме

Пембролизумаб + Акситиниб. Период наблюдения на фоне лекарственной терапии в обеих группах составил 28 недель, данный временной интервал соответствовал 12-ти введениям препаратов в первой группе и 10-ти введениям во второй группе.

Во-первых, оценивалась нефротоксичность выбранных схем лекарственной терапии согласно предложенным критериям: 1. Развитие ОПП в ходе лечения. ОПП определяется как повышение уровня креатинина сыворотки в  $\geq 1,5$  раза от исходного уровня, которое известно или предположительно произошло в течение предыдущих 7 дней; или повышение уровня креатинина сыворотки на  $\geq 26,5$  мкмоль/л в течение 48 часов; или олигурия (объем мочи  $< 0,5$  мл/кг в час в течение 6 часов). 2. Снижение рСКФ ниже 60 у пациентов с исходным уровнем СКФ более 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>: рСКФ - определяли по формуле СКД-ЕРІ. 3. Ухудшение степени ранее присутствовавшей ХБП в соответствии с классификацией стадий ХБП по уровню СКФ. При попарном сравнении факта развития нефротоксичности на протяжении 28 недель статистически значимых различий между группами выявлено не было ( $p=0,161$ ). Максимальная разница ОПП между изучаемыми группами отмечалась после 10-го введения: ОПП в группах пациентов, получающих ипилимумаб + ниволумаб и пембролизумаб + акситиниб, встречалось в 25% и 6% случаев, однако различия также были статистически незначимыми ( $p=0,513$ ). При сравнении ОПП между группами после каждого введения статистически значимых различий не отмечалось. На следующем этапе работы нами было выполнено сравнение степени нефротоксичности у пациентов, прошедших иммунотерапию ипилимумабом + ниволумабом и пембролизумабом + акситинибом. Для этого была оценена разница средних показателей креатинина, мочевины и рСКФ между данными группами после каждого введения препаратов на протяжении 12 введений. Уже после 2-го введения препаратов отмечался значительный рост среднего уровня креатинина в группе Ипилимумаб + Ниволумаб, что отражалось в увеличении разницы среднего уровня креатинина между группами с 3,6 мкмоль/л до 39,8 мкмоль/л ( $p<0,001$ ). Креатинин на протяжении 5-ти введений в группе Ипилимумаб + Ниволумаб сохранялся на более высоком уровне, чем в группе Пембролизумаб + Акситиниб. Статистически

значимая разница уровня креатинина дополнительно выявлялась после 3-го введения (43,0 мкмоль/л,  $p < 0,001$ ), после 4-го введения (31,1 мкмоль/л,  $p = 0,011$ ), после 5-го введения (25,6 мкмоль/л,  $p = 0,043$ ). Различия в общей динамике креатинина на протяжении 5-ти введений оказались статистически значимыми ( $p = 0,005$ ). В среднем в указанный промежуток креатинин в группе Ипилимумаб + Ниволумаб был на 22,53 мкмоль/л выше, чем в группе Пембролизумаб + Акситиниб. Аналогичным образом развивалась динамика в показателях мочевины сыворотки и рСКФ.

Во-вторых, была оценена динамика гемоглобина и гематокрита. При оценке сравнительной динамики гемоглобина и гематокрита на протяжении 12-ти введений иммунотерапии было также отмечено, что данные параметры статистически значимо выше в группе пациентов, пролеченных Пембролизумабом + Акситинибом. В среднем в указанный промежуток гемоглобин в группе Пембролизумаб + Акситиниб был на 9,407 г/л выше ( $p = 0,010$ ), чем в группе Ипилимумаб + Ниволумаб, в то время как гематокрит – на 3,261% ( $p = 0,002$ ).

В-третьих, был проведен линейный регрессионный анализ с целью выявления факторов прогноза развития нефротоксичности. По результатам линейного регрессионного анализа факторами прогноза нефротоксичности оказались: мужской пол, наличие ХБП 3-4 стадий, высокие показатели креатинина, мочевины с низкой рСКФ до начала лечения.

Результаты исследования показали наличие ХБП у 80% пациентов с распространенными стадиями ПКР. Три четверти пациентов с III и IV стадиями рака почки начинают лекарственную терапию в первые 6 месяцев после односторонней нефрэктомии, проведенной по поводу основного заболевания. Средние значения креатинина и мочевины выше, а рСКФ ниже на фоне комбинированной иммунотерапии по схеме: ипилимумаб + ниволумабом. ОПП тоже развивается чаще в группе ипилимумаб + ниволумаб. Динамика роста и средние значения гемоглобина и гематокрита были выше в группе пембролизумаб + акситиниб.

Полученные данные могут быть внедрены в онкологическую практику при ведении и лечении пациентов с распространенным ПКР и единственной почкой, а также экстраполированы на другие ЗНО с сопутствующей ХБП, которым также требуется назначение комбинированной иммунотерапии: ипилимумаб + ниволумаб.

В результате диссертационного исследования были сформулированы следующие **выводы**:

1. Исходно у пациентов с распространенным почечноклеточным раком до односторонней нефрэктомии в 80,3% случаев отмечается хроническая болезнь почек: 2 стадия – 28 (50%), 3А стадия – 13 (23,2%), 3Б стадия – 3 (5,3%) и 4 стадия у 1 пациента (1,8%); у пациентов с III–IV стадиями рака почки после односторонней нефрэктомии до начала противоопухолевой лекарственной терапии в 80,2% случаев отмечалось развитие хроническая болезнь почек: в 63,0% - 3А стадии, в 31,5% – 3Б стадии и в 5,5% – 4 стадии.

2. На фоне первой линии комбинированной иммунотерапии (ипилимумаб + ниволумаб) метастатического почечноклеточного рака у пациентов с единственной почкой к 28 неделе отмечался рост креатинина и мочевины в плазме крови, с максимальным подъёмом в среднем на 33,1 мкмоль/л и 2,1 ммоль/л соответственно, по сравнению со значениями до начала лекарственной терапии. Развитие острого почечного повреждения отмечалось у 25% пациентов после 10-го введения препаратов, что подтверждает нефротоксичность данной лечебной схемы.

3. При проведении первой линии иммунотаргетной терапии (пембролизумаб + акситиниб) метастатического почечноклеточного рака у пациентов с единственной почкой к 28 неделе не было отмечено статистически значимых изменений креатинина, мочевины и скорости клубочковой фильтрации.

4. Факторами, повышающие риски развития нефротоксичности в процессе лекарственной терапии пациентов метастатическим почечноклеточным раком с единственной почкой являются: мужской пол, возраст старше 60 лет, исходно наличие хронической болезни почек 3–4 стадии и высокие показатели

креатинина/мочевины с низкой скоростью клубочковой фильтрации до начала лечения.

Полученные результаты позволяют сформулировать следующие **практические рекомендации:**

1. Учитывая отсутствие нефротоксичности при проведении иммунотаргетной терапии (пембролизумаб + акситиниб), ее можно использовать в первой линии лекарственного лечения метастатического почечноклеточного рака у пациентов, ранее перенесших одностороннюю нефрэктомию при наличие хронической болезни почек.

2. При планировании комбинированной иммунотерапии (ипилимумаб + ниволумаб) пациентам метастатическим почечноклеточным раком с единственной почкой, следует учитывать следующие факторы риска развития нефротоксичности: мужской пол, возраст старше 60 лет, наличие хронической болезни почек 3–4 стадии и низкой скорости клубочковой фильтрации.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ЕМИАС – единая медицинская информационная система

ЕТ-1 – эндотелин-1

ЗНО – злокачественное новообразование

ИГХ – иммуногистохимический

ИТК – ингибиторы тирозин киназ

МКА – моноклональные антитела

мПКР – метастатический почечноклеточный рак

НЯ – нежелательное явление

ОВ – общая выживаемость

ОО – ответ опухоли на лечение

ОПП – острое почечное повреждение

ОТИН – острый тубулоинтерстициальный нефрит

ПКР – почечноклеточный рак

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СД – сахарный диабет

ТМА – тромботическая микроангиопатия

французская модель – исследование 2002 года о факторах прогноза у пациентов с метастатическим светлоклеточным почечноклеточным раком, выполненное коллективом французских коллег; результаты исследования легли в основу «французской модели», «french model»

ХБП – хроническая болезнь почек

цНЭ – циторедуктивная нефрэктомия

AXL – протоонкоген

CCF – Cleveland Clinic Foundation model

c-CRAF, BRAF – ферменты из семейства RAF

c-KIT – протоонкоген

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

eNOS – синтаза оксида азота

FLT-3 – FMS-like tyrosine kinase 3

IKCWG – International Kidney Cancer Working Group model

IMDC – International mRCC Database Consortium

MET – протоонкоген

MSKCC – Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

NO – оксида азота

PDGFR – Platelet-derived growth factor receptor

RET – rearranged during transfection, протоонкоген

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. 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. Тимофеев, О.В. Бакланова, В.А. Чубенко [и соавт.] // Злокачественные опухоли. – 2024. – Т. 14, № 4. – С. 9–17.
2. Анализ результатов лечения больных метастатическим раком почки, получавших анти-pd-1 терапию в рамках программы расширенного доступа: клиническая эффективность и потенциальные биомаркеры ниволумаба / М.С. Саяпина, Н.А. Савелов, Н.В. Любимова [и соавт.] // Злокачественные опухоли. – 2018. – № 3. – С. 31–38.
3. Волкова, М.И. Роль паллиативной нефрэктомии в лечении диссеминированного рака почки в эру таргетной терапии // М.И. Волкова, А.В. Климов // Злокачественные опухоли. – 2012. – Т. 2, № 2. – С. 58–60.
4. Иммуноопосредованные нежелательные явления / А.В. Новик, С.А. Проценко, М.Ф. Баллюзек [и соавт.] // Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли. – 2024. – Т. 14, № 3s2. – С. 250–302.
5. Клинический случай лечения метастатического почечноклеточного рака комбинацией ниволумаба с кабозантинибом в рутинной клинической практике / К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, А.А. Измайлов [и соавт.] // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 45–51.
6. Нефротоксичность / Е.Г. Громова, Л.С. Бирюкова, Б.Т. Джумабаева [и соавт.] // Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли. – 2024. – Т. 14, № 3s2. – С. 184–201.
7. Нефротоксичность комбинированной лекарственной терапии метастатического рака почки / К.С. Титов, Е.В. Шутов, А.А. Алимов [и соавт.] // Онкоурология. – 2023. – Т. 19, № 3. – С. 153–162.
8. Номенклатура функции и болезней почек: отчет о результатах согласительной конференции инициативы по улучшению глобальных исходов

заболеваний почек (KDIGO) / Л. Эндрю, Э. Кай-Уве, Д. Ниджи [и соавт.] // Нефрология и диализ. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 271–292.

9. Опыт применения ниволумаба у российских пациентов с метастатическим почечно клеточным раком в рамках программы расширенного доступа. Подгрупповой анализ корреляции экспрессионных маркеров и эффективности терапии ниволумабом / Н.В. Карпова, М.В. Иванов, В.А. Милейко [и соавт.] // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 23–35.

10. Оценка почечного повреждения на фоне иммунотаргетной терапии (пембролизумаб + акситиниб) у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком с единственной почкой / К.С. Титов, М.В. Епифанова, А.А. Алимов [и соавт.] // Онкоурология. – 2025. – Т. 21, № 2. – С. 33–41.

11. Почечное повреждение на фоне комбинированной иммунотерапии (ипилилумаб + ниволумаб) у пациентов с метастатическим раком почки, ранее перенесших нефрэктомию / К.С. Титов, М.В. Епифанова, А.А. Алимов [и соавт.] // Урология. – 2025. – № 1. – С. 68–74.

12. Почечноклеточный рак / М.И. Волкова, Д.А. Носов, Б.Я. Алексеев [и соавт.] // Злокачественные опухоли. – 2024. – Т. 14, № 3s2-2. – С. 207–220.

13. Современные возможности лечения распространенного почечно-клеточного рака: резолюция по итогам Совета Экспертов / Б.Я. Алексеев, А.В. Алясова, М.И. Волкова [и соавт.] // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 89–92.

14. Сравнение двух комбинированных режимов лекарственной терапии по почечному повреждению у пациентов с метастатическим раком почки, ранее перенёвших одностороннюю нефрэктомию / К.С. Титов, М.В. Епифанова, А.А. Алимов [и соавт.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2025. – Т. 15, № 2. – С. 68–77.

15. 5-year outcomes after stereotactic ablative body radiotherapy for primary renal cell carcinoma: an individual patient data meta-analysis from IROCK (the International Radiosurgery Consortium of the Kidney) / S. Siva, M. Ali, R.J.M. Correa [et al.] // The Lancet. Oncology. – 2022. – Vol. 23, № 12. – P. 1508–1516.

16. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial / S.K. Pal, C. Tangen, I.M. Thompson [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397, № 10275. – P. 695–703.

17. A Global Trend Analysis of Kidney Cancer Incidence and Mortality and Their Associations with Smoking, Alcohol Consumption, and Metabolic Syndrome / J. Huang, D.K. Leung, E.O. Chan [et al.] // *European urology focus*. – 2022. – Vol. 8, № 1. – P. 200–209.

18. A randomised trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer / J.C. Yang, L. Haworth, R.M. Sherry [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2003. – Vol. 349, № 5. – P. 427–434.

19. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Effects of Different Systemic Treatments for Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma / S. Fernández-Pello, F. Hofmann, R. Tahbaz [et al.] // *European urology*. – 2017. – Vol. 71, № 3. – P. 426–436.

20. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma / R.J. Motzer, M.D. Michaelson, B.G. Redman [et al.] // *Journal of clinical oncology*. – 2006. – Vol. 24, № 1. – P.16–24.

21. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma, KEYNOTE-564 / T.K. Choueiri, P. Tomczak, S.H. Park [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2021. – Vol. 385, № 8. – P. 683–694.

22. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma, JAVELIN Renal 101 / R.J. Motzer, P.B. Robbins, T. Powles [et al.] // *Nature medicine*. – 2019. – Vol. 26, № 11. – P. 1733–1741.

23. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study / O. Rixe, R.M. Bukowski, M.D. Michaelson [et al.] // *The Lancet. Oncology*. – 2007. – Vol. 8, № 11. – P. 975–984.

24. Cabozantinib as First-line Treatment in Patients With Metastatic Collecting Duct Renal Cell Carcinoma: Results of the BONSAI Trial for the Italian Network for

Research in Urologic-Oncology (Meet-URO 2 Study) / G. Procopio, P. Sepe, M. Claps [et al.] // *JAMA oncology*. – 2022. – Vol. 8, № 6. – P. 910–913.

25. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update / T.K. Choueiri, C. Hessel, S. Halabi [et al.] // *European journal of cancer*. – 2018. – № 94. – P.115–125.

26. Cancer and Kidney International Network Workgroup on Immune Checkpoint Inhibitors. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review / R. Wanchoo, S. Karam, N.N. Uppal [et al.] // *American journal of nephrology*. – 2017. – Vol. 45, № 2. – P. 160–169.

27. Chronic kidney disease before and after partial nephrectomy / M.A. Clark, S. Shikanov, J.D. Raman [et al.] // *The Journal of urology*. – 2011. – Vol. 185, № 1. – P. 43–48.

28. Chronic kidney disease is more common in locally advanced renal cell carcinoma / S. Dey, Z. Hamilton, S.L. Noyes [et al.] // *Urology*. – 2017. – № 105. – P. 101–107.

29. Clinicopathological spectrum of kidney diseases in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors: a report of 5 cases and review of literature / J. Usui, I.G. Glezerman, S.P. Salvatore [et al.] // *Human pathology*. – 2014. – Vol. 45, № 9. – P. 1918–1927.

30. Combination therapy with immune check point inhibitors and acute kidney injury / A. Valentin, A.K.H. Møller, J.A. Palshof [et al.] // *Acta oncologica*. – 2023. – Vol. 62, № 2. – P. 121–125.

31. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial / B.I. Rini, B. Escudier, P. Tomczak [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 378, № 9807. – P. 1931–1939.

32. Comparative risk of acute kidney injury among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors / F. Liu, Z. Wang, X. Li [et al.] // *Cancer communications*. – 2023. – Vol. 43, № 2. – P. 214–224.

33. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis / S. Wang, L. Yan, J. Yu, C. Lu // *European archives of oto-rhino-laryngology*. – 2024. – Vol. 281, № 7. – P. 3385–3395.
34. Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: the SURTIME Randomized Clinical Trial / A. Bex, P. Mulders, M. Jewett [et al.] // *JAMA oncology*. – 2019. – Vol. 5, № 2. – P. 164–170.
35. Compensatory hypertrophy after partial and radical nephrectomy in adults / T. Takagi, M.C. Mir, N. Sharma [et al.] // *The Journal of urology*. – 2014. – Vol. 192, № 6. – P. 1612–1618.
36. Compensatory structural and functional adaptation after radical nephrectomy for renal cell carcinoma according to preoperative stage of chronic kidney disease / D.K. Choi, S.B. Jung, B.H. Park [et al.] // *The Journal of urology*. – 2015. – Vol. 194, № 4. – P. 910–915.
37. Current management of patients with acquired solitary kidney / E. Tantisattamo, D.C. Dafoe, U.G. Reddy [et al.] // *Kidney international reports*. – 2019. – Vol. 4, № 9. – P. 1205–1218.
38. Decline in renal function after partial nephrectomy: etiology and prevention / M.C. Mir, C. Ercole, T. Takagi [et al.] // *The Journal of urology*. – 2015. – Vol. 193, № 6. – P. 1889–1898.
39. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma: 2022 Update / L. Bukavina, K. Bensalah, F. Bray [et al.] // *European urology*. – 2022. – Vol. 82, № 5. – P. 529–542.
40. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update / B. Ljungberg, L. Albiges, Y. Abu-Ghanem [et al.] // *European urology*. – 2022. – Vol. 82, № 4. – P. 399–410.
41. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial / A.J. Armstrong, S. Halabi, T. Eisen [et al.] // *The Lancet. Oncology*. – 2016. – Vol. 17, № 3. – P. 378–388.

42. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial / N.M. Tannir, E. Jonasch, L. Albiges [et al.] // *European urology*. – 2016. – Vol. 69, № 5. – P. 866–874.
43. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy / B.R. Lane, D.C. Babineau, E.D. Poggio [et al.] // *The Journal of urology*. – 2008. – Vol. 180, № 6. – P. 2363–2369.
44. Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels / M.H. Kappers, J.H. van Esch, W. Sluiter [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 56, № 4. – P. 675–681.
45. Impact of acute kidney injury and its duration on long-term renal function after partial nephrectomy / C.A. Bravi, E. Vertosick, N. Benfante [et al.] // *European urology*. – 2019. – Vol. 76, № 3. – P. 398–403.
46. Incidence and risk factors of acute kidney injury in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis / C. Liu, W. Wei, L. Yang [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2023. – № 14. – P. 1173952.
47. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma / R.J. Motzer, J. Bacik, B.A. Murphy [et al.] // *Journal of clinical oncology*. – 2002. – Vol. 20, № 1. – P. 289–296.
48. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma, CLEAR / R. Motzer, B. Alekseev, S.Y. Rha [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2021. – Vol. 384, № 14. – P.1289–1300.
49. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial / R.J. Motzer, T.E. Hutson, H. Glen [et al.] // *The Lancet. Oncology*. – 2015. – Vol. 16, № 15. – P. 1473–1482.
50. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group / I. Puzanov, A. Diab, K. Abdallah [et al.] // *Journal for immunotherapy of cancer*. – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 95.

51. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma, CHECKMATE-9ER / T.K. Choueiri, T. Powles, M. Burotto [et al.] // The New England journal of medicine. – 2021. – Vol. 384, № 9. – P. 829–841.

52. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma, CheckMate 214 / R.J. Motzer, N.M. Tannir, D.F. McDermott [et al.] // The New England journal of medicine. – 2018. – Vol. 378, № 14. – P. 1277–1290.

53. Open-Label, Single-Arm, Phase II Study of Pembrolizumab Monotherapy as First-Line Therapy in Patients With Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma / D.F. McDermott, J.L. Lee, M. Ziobro [et al.] // Journal of clinical oncology. – 2019. – Vol. 39, № 9. – P. 1029–1039.

54. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma / R.J. Motzer, T.E. Hutson, D. Cella [et al.] // The New England journal of medicine. – 2013. – Vol. 369, № 8. – P. 722–731.

55. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma, KEYNOTE-426 / B.I. Rini, E.R. Plimack, V. Stus [et al.] // The New England journal of medicine. – 2019. – Vol. 380, № 12. – P. 1116–1127.

56. 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 / T. Powles, E.R. Plimack, D. Soulières [et al.] // The Lancet. Oncology. – 2020. – Vol. 21, № 12. – P. 1563–1573.

57. Pembrolizumab plus lenvatinib as first-line therapy for advanced non-clear-cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-B61): a single-arm, multicentre, phase 2 trial / L. Albiges, H. Gurney, V. Atduev [et al.] // The Lancet Oncology. – 2023. – Vol. 24, № 8. – P. 881–891.

58. Perazella, M.A. AKI in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors / M.A. Perazella, B. Sprangers // Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN. – 2019. – Vol. 14, № 7. – P. 1077–1079.

59. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients

with metastatic renal cell carcinoma. RECORD-3 / R.J. Motzer, C.H. Barrios, T.M. Kim [et al.] // Journal of clinical oncology. – 2014. – Vol. 32, № 25. – P. 2765–2772.

60. Phase II Trial of Cabozantinib Plus Nivolumab in Patients With Non-Clear-Cell Renal Cell Carcinoma and Genomic Correlates / C.H. Lee, M.H. Voss, M.I. Carlo [et al.] // Journal of clinical oncology. – 2022. – Vol. 40, № 21. – P. 2333–2341.

61. Post-operative acute kidney injury in patients with renal cell carcinoma is a potent risk factor for new-onset chronic kidney disease after radical nephrectomy / A. Cho, J.E. Lee, G.Y. Kwon [et al.] // Nephrology, dialysis, transplantation. – 2011. – Vol. 26, № 11. – P. 3496-3501.

62. Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study / D.Y. Heng, W. Xie, M.M. Regan [et al.] // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 27, № 34. – P. 5794–5799.

63. Programmed cell death protein 1 inhibitor treatment is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: meta-analysis / S. Manohar, P. Kompotiatis, C. Thongprayoon [et al.] // Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. – 2019. – Vol. 34, № 1. – P. 108–117.

64. Proteinuria is a predictor of renal functional decline in patients with kidney cancer / K. O'Donnell, M. Tourojman, C.M. Tobert [et al.] // The Journal of urology. – 2016. – Vol. 196, № 3. – P. 658–663.

65. Renal Cell Cancer and Chronic Kidney Disease / D.L. Saly, M.S. Eswarappa, S.E. Street, P. Deshpande // Advances in chronic kidney disease. – 2021. – Vol. 28, № 5. – P. 460–468.e1.

66. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up / B. Escudier, C. Porta, M. Schmidinger [et al.] // Annals of oncology. – 2024. – Vol. 30, № 5. – P. 706–720.

67. Renal insufficiency is associated with an increased risk of papillary renal cell carcinoma histology / S.L. Woldu, A.C. Weinberg, A. RoyChoudhury [et al.] // *International urology and nephrology*. – 2014. – Vol. 46, № 11. – P. 2127–2132.
68. Renal toxicity of targeted therapies for renal cell carcinoma in patients with normal and impaired kidney function / Ł. Mielczarek, A. Brodziak, P. Sobczuk [et al.] // *Cancer chemotherapy and pharmacology*. – 2021. – Vol. 87, № 6. – P. 723–742.
69. Renal toxicity with mammalian target of rapamycin inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials / R.K. Paluri, G. Sonpavde, C. Morgan [et al.] // *Oncology reviews*. – 2019. – Vol. 13, № 2. – P. 455.
70. Richards, D.M. Re-examining the Nature and Function of Self-Reactive T cells / D.M. Richards, B. Kyewski, M. Feuerer // *Trends in immunology*. – 2016. – Vol. 37, № 2. – P. 114–125.
71. Safety and efficacy of nivolumab in combination with sunitinib or pazopanib in advanced or metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study / A. Amin, E.R. Plimack, M.S. Ernstoff [et al.] // *Journal for immunotherapy of cancer*. – 2018. – Vol. 6, № 1. – P. 109.
72. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma: results from the phase 3b/4 CheckMate 920 trial / S.S. Tykodi, L.N. Gordan, R.S. Alter [et al.] // *Journal for immunotherapy of cancer*. – 2022. – Vol. 10, № 2. – P. e003844.
73. Sonpavde, G. Pazopanib, a potent orally administered small-molecule multitargeted tyrosine kinase inhibitor for renal cell carcinoma / G. Sonpavde, T.E. Hutson, C.N. Sternberg // *Expert opinion on investigational drugs*. – 2008. – Vol. 17, № 2. – P. 253–261.
74. Systematic Review Reference Group; EAU Renal Cancer Guideline Panel. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer / S. MacLennan, M. Imamura, M.C. Lapitan [et al.] // *European urology*. – 2012. – Vol. 61, № 5. – P. 972–993.

75. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours / H. Moch, A.L. Cubilla, P.A. Humphrey [et al.] // *European urology*. – 2016. – Vol. 70, № 1. – P. 93–105.

76. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours / H. Moch, M.B. Amin, D.M. Berney [et al.] // *European urology*. – 2022. – Vol. 82, № 5. – P. 458–468.

77. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging / M.B. Amin, F.L. Greene, S.B. Edge [et al.] // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2017. – Vol. 67, № 2. – P. 93–99.

78. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study / J.J. Ko, W. Xie, N. Kroeger [et al.] // *The Lancet. Oncology*. – 2015. – Vol. 16, № 3. – P. 293–300.

79. The more the merrier? Evidence and efficacy of immune checkpoint- and tyrosine kinase inhibitor combinations in advanced solid cancers / A.M. Starzer, L. Wolff, P. Popov [et al.] // *Cancer treatment reviews*. – 2024. – № 125. – P. 102718.

80. The nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitor-based combinations / E. El Rassy, Z. Bakouny, F. Yared [et al.] // *European journal of cancer*. – 2018. – № 103. – P. 274–278.

81. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial, TIVO-1 / R.J. Motzer, D. Nosov, T. Eisen [et al.] // *Journal of clinical oncology*. – 2013. – Vol. 31, № 30. – P. 3791–3799.

82. Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): a phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study / B.I. Rini, S.K. Pal, B.J. Escudier [et al.] // *The Lancet. Oncology*. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 95–104.

83. Toripalimab plus axitinib versus sunitinib as first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: RENOTORCH, a randomized, open-label, phase III study / X.Q. Yan, M.J. Ye, Q. Zou [et al.] // *Annals of oncology*. – 2024. – Vol. 35, № 2. – P. 190–199.

84. Tumour diameter and decreased preoperative estimated glomerular filtration rate are independently correlated in patients with renal cell carcinoma / N.M. Donin, L.K. Suh, L. Barlow [et al.] // *BJU international*. – 2012. – Vol. 109, № 3. – P. 379–383.

85. VEGF inhibition, hypertension, and renal toxicity / S.R. Hayman, N. Leung, J.P. Grande, V.D. Garovic // *Current oncology reports*. – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 285–294.

86. World Health Organization. The Global Cancer Observatory : [сайт]. — 2022. — URL: <https://gco.iarc.who.int/> (дата обращения: 13.01.2026).