

# Оценка почечного повреждения на фоне иммунотаргетной терапии (пембролизумаб + акситиниб) у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком с единственной почкой

К.С. Титов<sup>1,2</sup>, М.В. Елифанова<sup>2</sup>, А.А. Алимов<sup>1,2</sup>, Е.В. Шутов<sup>1,3</sup>, О.Ю. Нестерова<sup>4</sup>, С.С. Лебедев<sup>1,3</sup>, Г.М. Запиров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

**Контакты:** Артемий Андреевич Алимов [alimov.oncologist@gmail.com](mailto:alimov.oncologist@gmail.com)

**Цель исследования** – оценить частоту и виды почечного повреждения в первые 28 нед на фоне иммунотаргетной терапии комбинацией пембролизумаб + акситиниб метастатического почечно-клеточного рака у пациентов с единственной почкой, которые ранее перенесли нефрэктомия по поводу основного заболевания.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование были включены 50 пациентов, ранее перенесших нефрэктомия по поводу рака почки III–IV стадий. После нефрэктомии перед началом противоопухолевой лекарственной терапии по поводу прогрессирования рака почки у 84 % пациентов была диагностирована хроническая болезнь почек II стадии и выше.

**Результаты.** В ходе противоопухолевого лекарственного лечения острое почечное повреждение через 14 и 28 нед от начала иммунотаргетной терапии развилось у 4 и 6 % пациентов соответственно. Динамика изменения острого почечного повреждения на протяжении 28 нед лечения оказалась статистически незначимой ( $p = 0,983$ ). При оценке динамики уровня креатинина его повышения на протяжении всего периода терапии не наблюдалось, а общая динамика в течение 28 нед была статистически незначимой. Статистически значимые изменения уровня мочевины и скорости клубочковой фильтрации также отсутствовали. На протяжении 28 нед терапии отмечалось статистически значимое повышение уровней гемоглобина и гематокрита. Так, до начала терапии средний уровень гемоглобина в общей выборке пациентов составлял 128,1 г/л, в то время как после 3-го введения препаратов отмечалось максимальное его повышение до 141,7 г/л ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** В настоящей когорте пациентов с метастатическим раком почки на фоне терапии комбинацией пембролизумаб + акситиниб, ранее перенесших нефрэктомия, не отмечалось выраженного почечного повреждения в течение всего периода наблюдения.

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак, иммунотерапия, таргетная терапия, хроническая болезнь почек, острое повреждение почек, пембролизумаб, акситиниб

**Для цитирования:** Титов К.С., Елифанова М.В., Алимов А.А. и др. Оценка почечного повреждения на фоне иммунотаргетной терапии (пембролизумаб + акситиниб) у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком с единственной почкой. Онкоурология 2025;21(2):33–41.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-33-41>

## Assessment of kidney injury during immune-targeted therapy (pembrolizumab + axitinib) in patients with metastatic renal cell carcinoma and solitary kidney

K.S. Titov<sup>1,2</sup>, M.V. Epifanova<sup>2</sup>, A.A. Alimov<sup>1,2</sup>, E.V. Shutov<sup>1,3</sup>, O.Yu. Nesterova<sup>4</sup>, S.S. Lebedev<sup>1,3</sup>, G.M. Zapirova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; 5 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

<sup>4</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

**Contacts:** Artemiy Andreevich Alimov [shutov\\_e\\_v@mail.ru](mailto:shutov_e_v@mail.ru)

**Aim.** To assess the rate and type of kidney injury in the first 28 weeks of pembrolizumab and axitinib therapy after nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma and solitary kidney.

**Materials and methods.** The retrospective study included 50 patients who previously underwent nephrectomy due to stage III–IV stage renal cell carcinoma. After nephrectomy prior to the start of antitumor therapy for cancer progression, 84 % of the patients were diagnosed with stage II and higher chronic kidney disease.

**Results.** During antitumor drug treatment, acute kidney injury 14 and 28 weeks after the start of immune-targeted therapy was diagnosed in 4 % and 6 % of patients, respectively. Dynamics of the change in acute kidney injury in 28 weeks were not statistically significant ( $p = 0.983$ ). Changes in serum creatinine, urea, and glomerular filtration rate were also insignificant. Statistically significant elevation of hemoglobin and hematocrit was observed during the 28 weeks of observation. Hemoglobin level increased from 128.1 g/L before the treatment to its maximal value of 141.7 g/L after the third injection of pembrolizumab ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** No significant kidney injury was observed during 28 weeks of observation in this single cohort study of patients with metastatic renal cell carcinoma after nephrectomy receiving pembrolizumab and axitinib.

**Keywords:** renal cell carcinoma, immunotherapy, targeted therapy, chronic kidney disease, acute kidney injury, pembrolizumab, axitinib

**For citation:** Titov K.S., Epifanova M.V., Alimov A.A. et al. Assessment of kidney injury during immune-targeted therapy (pembrolizumab + axitinib) in patients with metastatic renal cell carcinoma and solitary kidney. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(2):33–41. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-33-41>

## Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) представляет собой группу злокачественных эпителиальных опухолей почек, развивающихся из эпителия проксимальных канальцев или собирательных трубочек, и встречается, по данным Международного агентства по изучению рака, у 2,3 % населения мира [1]. ПКР составляет около 80 % всех злокачественных новообразований почки и в 30 % случаев первично выявляется уже при наличии синхронных отдаленных метастазов [2].

При выявлении ПКР на I–II стадиях прогноз заболевания относительно благоприятный: 5-летняя общая выживаемость пациентов составляет 93 %, однако при метастатических формах она снижается до 12 % [3]. Основным методом лечения пациентов с ПКР I–III стадий является радикальная резекция почки или нефрэктомия, в то время как тактика ведения пациентов с метастатическим ПКР определяется в соответствии с оценкой IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, Международный консорциум баз данных по метастатическому почечно-клеточному раку) [4]. Так, пациентам с метастатическим раком почки и неблагоприятным прогнозом (наличие 4 и более факторов) рекомендовано не проводить паллиативную нефрэктомию, а начинать системную лекарственную терапию непосредственно при наличии патогистологического диагноза ПКР [5].

На практике большинству пациентов с метастатическим ПКР требуется назначение системной лекарственной терапии [3, 6]. ПКР — это опухоль, резистентная к химиотерапии и лучевому лечению, однако классически она рассматривается как иммуногенная опухоль, что подтверждается отдельными случаями спонтанной регрессии метастазов и успехом различных видов иммунотерапии [6, 7].

За последние десятилетия эффективным подходом к лекарственному лечению метастатического ПКР стали комбинированные схемы, содержащие ингибиторы контрольных точек иммунного ответа рецептора белка программируемой гибели клеток 1 (programmed cell death 1, PD-1) (пембролизумаб, ниволумаб и др.) и ингибиторы тирозинкиназ (акситиниб, кабозантиниб, ленватиниб) [8, 9]. В 2019 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило применение иммунотаргетной терапии по схеме пембролизумаб + акситиниб в качестве 1-й линии лекарственного лечения пациентов с метастатическим ПКР, основываясь на результатах исследования KEYNOTE-426, показавших, что данная комбинация препаратов привела к увеличению общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования [10]. Однако, несмотря на ее преимущества, она ассоциирована с рядом нежелательных явлений, обладающих большей выраженностью по сравнению с монотерапией [11].

Нежелательные явления, связанные с назначением ингибиторов контрольных точек иммунитета, возникают в первую очередь на фоне неспецифической выраженной активации иммунной системы и могут поражать различные органы, в том числе почки. Лечение в таком случае заключается в назначении иммуносупрессантов, в частности глюкокортикостероидов. Токсичность антиангиогенных ингибиторов тирозинкиназы не связана с иммунной системой и устраняется за счет прекращения лечения или снижения дозы препарата [12]. Наиболее частыми побочными эффектами на фоне иммунотаргетной терапии ингибитором PD-1 и акситинибом являются иммуноопосредованные нарушения со стороны эндокринной системы (гипо- и гипертиреоз), пищеварительной системы (колиты, гепатиты), опорно-двигательной системы (артриты), кожные проявления в виде сыпи и дерматитов [12–14]. Нежелательные явления ингибиторов контрольных точек иммунного ответа со стороны почек часто проявляются развитием острого почечного повреждения (ОПП), особенно это характерно для комбинации ипилимумаба с ниволумабом, а также при имеющейся до начала иммунотерапии хронической почечной недостаточности, включая наличие нефрэктомии в анамнезе. В то же время, по данным метаанализа, при использовании пембролизумаба не отмечалось статистически значимого увеличения частоты ОПП. Применение таргетных антиангиогенных препаратов, нацеленных на фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), связано с возникновением серьезных нежелательных явлений, включая тромбоз, кровотечение, гипертонию и протеинурию [15]. Протеинурия является распространенным осложнением таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы и агентов, нацеленной на VEGF. При этом данные литературы о повреждении почечной паренхимы на фоне комбинированной иммунотаргетной терапии (пембролизумаб + акситиниб), применяемой для лечения метастатического ПКР, крайне ограничены, что обуславливает актуальность проведения исследования по оценке почечного повреждения при данной схеме противоопухолевой лекарственной терапии.

**Цель исследования** — оценить частоту и виды почечного повреждения на фоне иммунотаргетной терапии по схеме пембролизумаб + акситиниб при метастатическом ПКР у пациентов с единственной почкой.

### Материалы и методы

Исследование носило ретроспективный характер, в него были включены 50 пациентов с прогрессирующим метастатическим ПКР групп благоприятного и промежуточного прогноза, которым ранее была выполнена нефрэктомия по поводу основного заболевания. У 88 % пациентов имел место светлоклеточный вариант опухоли. Средний возраст пациентов составил

$61,6 \pm 8,9$  года, преобладали пациенты мужского пола (70 %).

Акситиниб назначали в дозе 5 мг перорально 2 раза в день. Пембролизумаб вводили внутривенно капельно 1 раз в 3 нед исходя из расчета 2 мг на 1 кг или 200 мг однократно. Время внутривенной капельной инфузии составляло 30 мин.

Состояние почечной функции было известно у 44 пациентов. Из них у 77,3 % имела место хроническая болезнь почек (ХБП) со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>: у 61,8 % пациентов — ХБП IIIa стадии, у 32,3 % — ХБП IIIb стадии, у 5,9 % — ХБП IV стадии.

Для оценки почечного повреждения в процессе иммунотаргетной терапии у пациентов с метастатическим ПКР и единственной почкой были выбраны следующие критерии:

- развитие ОПП в ходе противоопухолевого лекарственного лечения в соответствии с критериями KDIGO (2012) [16];
- снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у пациентов с исходным уровнем СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [17];
- снижение стадии ранее присутствовавшей ХБП в соответствии с классификацией стадий ХБП по уровню СКФ.

Почечное повреждение оценивали на протяжении 28 нед иммунотаргетной терапии после каждого курса введения препаратов. Дополнительно после каждого курса терапии определяли уровни креатинина, мочевины, СКФ и показатели красной крови.

**Статистическую обработку данных** проводили с помощью программного обеспечения RStudio на языке программирования R. Номинальные переменные были представлены в виде абсолютных значений (*n*) и частотных характеристик (%). Сравнение номинальных переменных проводили с использованием критерия  $\chi^2$  или  $\chi^2$  с поправкой Йейтса.

Изменяющиеся в динамике показатели почечной функции (креатинин, мочевина, СКФ), а также уровни гемоглобина и гематокрита были представлены в виде совокупных средних значений и 95 % доверительных интервалов. При оценке динамики показателей, их сравнении с базовыми значениями, оценке влияния группы лечения на показатели в динамике, а также при попарном сравнении показателей в разных контрольных точках между группами использовали обобщенные линейные смешанные модели (generalized linear mixed model) с дальнейшим дисперсионным анализом моделей (Anova). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

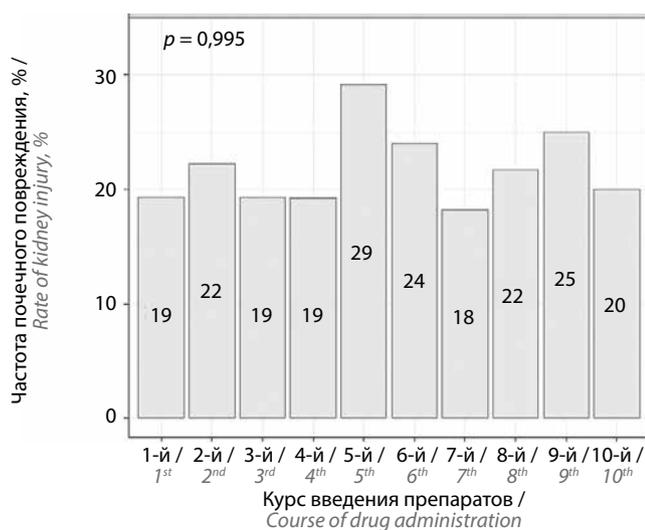
### Результаты

В соответствии с выбранными нами критериями почечное повреждение после 1-го курса терапии ком-

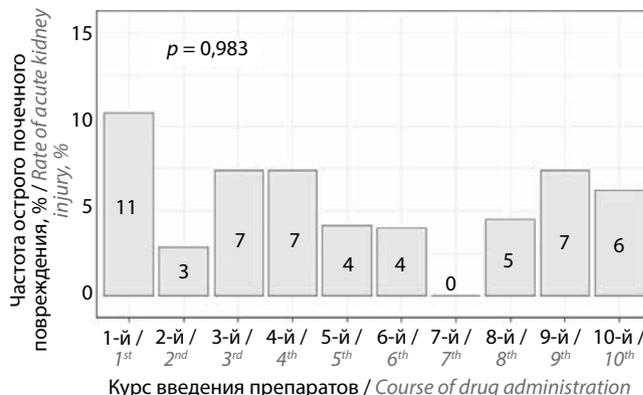
бинацией пембролизумаб + акситиниб отмечалось у 18,9 % пациентов и после 5-го курса оказалось максимальным у 29,2 %. После 10-го введения препаратов почечное повреждение зафиксировано у 20 % пациентов. При этом общая динамика изменения почечного повреждения оказалась статистически незначимой ( $p = 0,995$ ).

При сравнении максимальной и минимальной частоты почечного повреждения (после 5-го (29 %) и 7-го (18 %) введения соответственно) различия также были статистически незначимыми ( $p = 0,675$ ). Аналогичным образом при попарном сравнении частоты почечного повреждения между всеми точками статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Динамика частоты развития почечного повреждения на фоне терапии комбинацией пембролизумаб + акситиниб представлена на рис. 1.

После 1-го курса терапии комбинацией пембролизумаб + акситиниб ОПП отмечалось у 11 % пациентов и данное значение оказалось максимальным. При этом общая динамика частоты ОПП оказалась статистически незначимой ( $p = 0,983$ ). При сравнении максимальной и минимальной частоты ОПП (после 1-го (11 %) и 2-го (3 %) введения соответственно) различия также были статистически незначимыми ( $p = 0,371$ ). Аналогичным образом при попарном сравнении частоты ОПП между всеми точками статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Динамика частоты развития эпизодов ОПП на фоне терапии комбинацией пембролизумаб + акситиниб представлена на рис. 2.



**Рис. 1.** Частота развития почечного повреждения в течение 28 нед терапии комбинацией пембролизумаб + акситиниб у пациентов с почечно-клеточным раком и единственной почкой  
**Fig. 1.** The rate of kidney injury during 28 weeks of therapy with pembrolizumab + axitinib combination in patients with renal cell carcinoma and solitary kidney



**Рис. 2.** Частота развития острого почечного повреждения в течение 28 нед терапии комбинацией пембролизумаб + акситиниб у пациентов с почечно-клеточным раком и единственной почкой  
**Fig. 2.** The rate of acute kidney injury during 28 weeks of therapy with pembrolizumab + axitinib combination in patients with renal cell carcinoma and solitary kidney

На следующем этапе исследования мы оценили динамику показателей почечной функции (креатинина, мочевины и СКФ) на фоне терапии комбинацией пембролизумаб + акситиниб (табл. 1). Статистически значимые изменения уровней креатинина, мочевины и СКФ по сравнению с базовыми значениями до начала терапии отсутствовали.

Дополнительно была оценена динамика уровней гемоглобина и гематокрита, так как почка играет важную роль в регуляции эритропоэза. Значения гемоглобина и гематокрита на фоне терапии комбинацией пембролизумаб + акситиниб у пациентов с метастатическим ПКР с единственной почкой представлены в табл. 2. На протяжении 28 нед терапии отмечалось статистически значимое повышение уровней гемоглобина и гематокрита. Так, до начала терапии средний уровень гемоглобина в общей выборке пациентов составлял 128,1 г/л, в то время как после 3-го введения препаратов отмечалось максимальное его повышение до 141,7 г/л ( $p < 0,001$ ). Аналогичная закономерность наблюдалась и для гематокрита (см. табл. 2).

Динамика уровней, креатинина, мочевины, СКФ и гемоглобина на протяжении 28 нед терапии комбинацией пембролизумаб + акситиниб представлена на рис. 3.

### Обсуждение

Иммунотаргетная терапия ингибиторами контрольных точек иммунитета и ингибиторами тирозинкиназ при метастатическом ПКР в последние годы приобрела важное лечебное значение в связи с ее высокой эффективностью. Несмотря на то что переносимость данной комбинированной терапии считается удовлетворительной, она обладает более выраженной токсичностью по сравнению с монотерапией препаратами одного класса лекарств [16, 18].

**Таблица 1.** Показатели почечной функции после каждого введения пембролизумаба и акситиниба, среднее значение (95 % доверительный интервал)

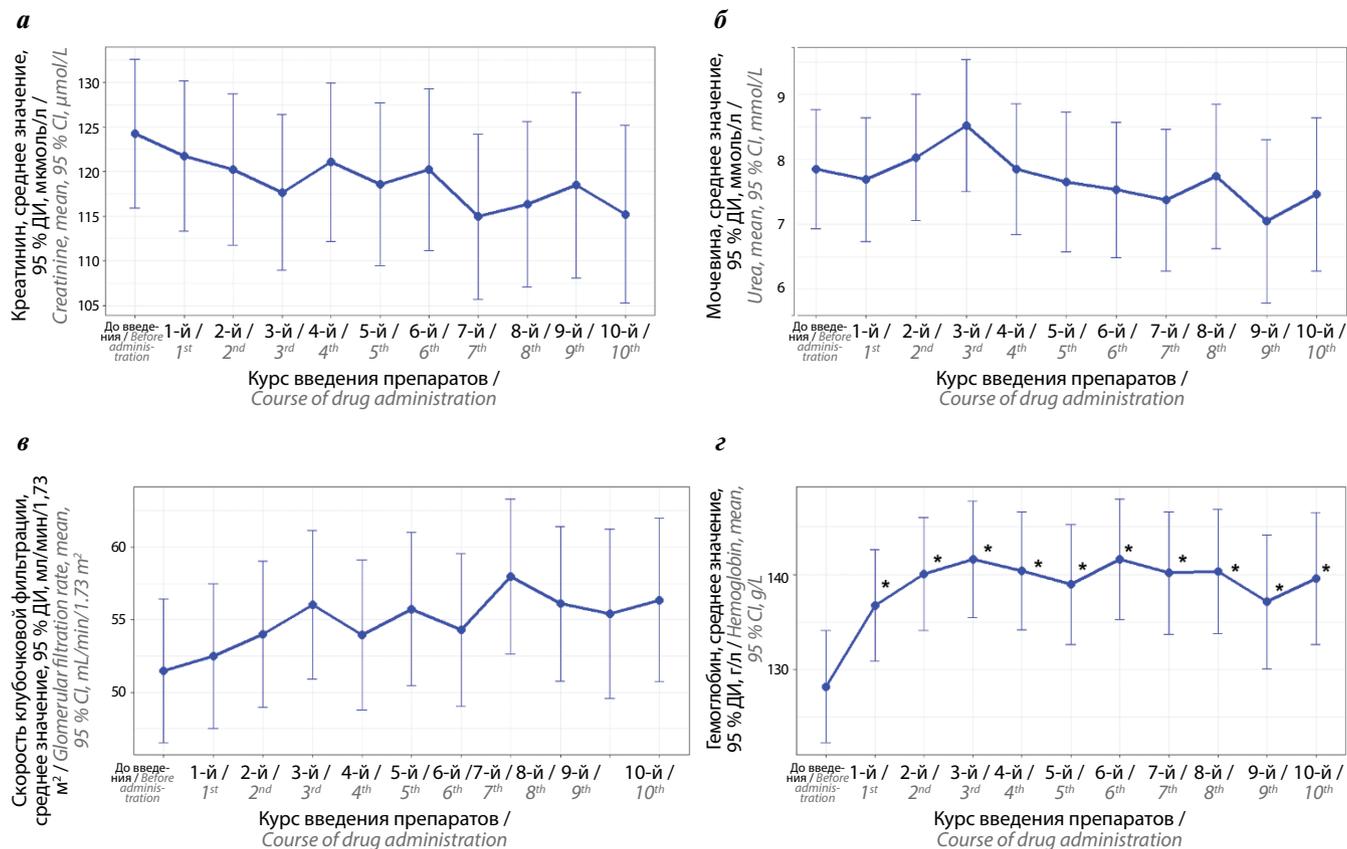
**Table 1.** Kidney function characteristics after each administration of pembrolizumab and axitinib, mean value (95 % confidence interval)

Курс введения препаратов Course of drug administration	Креатинин, мкмоль/л Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	Мочевина, ммоль/л Urea, $\text{mmol/L}$	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> Glomerular filtration rate, $\text{mL/min/1.73 m}^2$
До введения Before administration	124,1 (115,8–132,5)	7,8 (6,9–8,8)	51,5 (46,6–56,5)
1-й 1 <sup>st</sup>	121,7 (113,3–130,1)	7,7 (6,7–8,7)	52,5 (47,5–57,5)
2-й 2 <sup>nd</sup>	120,2 (111,7–128,8)	8,0 (7,1–9,0)	54,0 (48,9–59,1)
3-й 3 <sup>rd</sup>	117,8 (109,1–126,5)	8,6 (7,5–9,6)	56,0 (50,8–61,1)
4-й 4 <sup>th</sup>	121,1 (112,3–130,0)	7,9 (6,8–8,9)	53,9 (48,7–59,1)
5-й 5 <sup>th</sup>	118,6 (109,5–127,7)	7,7 (6,6–8,7)	55,7 (50,4–61,0)
6-й 6 <sup>th</sup>	120,3 (111,2–129,3)	7,5 (6,5–8,6)	54,2 (49,0–59,5)
7-й 7 <sup>th</sup>	115,0 (105,7–124,2)	7,4 (6,3–8,5)	57,9 (52,5–63,2)
8-й 8 <sup>th</sup>	116,4 (107,1–125,6)	7,7 (6,6–8,9)	56,1 (50,7–61,4)
9-й 9 <sup>th</sup>	118,6 (108,2–129,0)	7,1 (5,8–8,3)	55,3 (49,4–61,1)
10-й 10 <sup>th</sup>	115,3 (105,4–125,3)	7,5 (6,3–8,7)	56,2 (50,6–61,9)

**Таблица 2.** Уровни гемоглобина и гематокрита после каждого введения пембролизумаба и акситиниба, среднее значение (95 % доверительный интервал)

**Table 2.** Hemoglobin and hematocrit levels after each administration of pembrolizumab and axitinib, mean value (95 % confidence interval)

Курс введения препаратов Course of drug administration	Гемоглобин, г/л Hemoglobin, $\text{g/L}$	Гематокрит, % Hematocrit, %
До введения Before administration	128,1 (122,3–133,9)	39,2 (37,5–40,9)
1-й 1 <sup>st</sup>	136,9 (131,1–142,7)	41,7 (40,0–43,3)
2-й 2 <sup>nd</sup>	140,0 (134,1–145,9)	43,0 (41,3–44,7)
3-й 3 <sup>rd</sup>	141,7 (135,7–147,7)	43,1 (41,4–44,9)
4-й 4 <sup>th</sup>	140,3 (134,2–146,4)	43,2 (41,5–45,0)
5-й 5 <sup>th</sup>	139,0 (132,8–145,2)	42,5 (40,7–44,3)
6-й 6 <sup>th</sup>	141,5 (135,3–147,7)	43,5 (41,7–45,3)
7-й 7 <sup>th</sup>	140,3 (133,9–146,6)	42,9 (41,1–44,8)
8-й 8 <sup>th</sup>	140,2 (133,8–146,6)	43,1 (41,2–44,9)
9-й 9 <sup>th</sup>	137,2 (130,3–144,2)	42,2 (40,2–44,2)
10-й 10 <sup>th</sup>	139,4 (132,6–146,2)	43,1 (41,2–45,1)



**Рис. 3.** Динамика уровней креатинина (а), мочевины (б), скорости клубочковой фильтрации (в), гемоглобина (г) на протяжении 28 нед терапии комбинацией пембролизумаб + акситиниб у пациентов с почечно-клеточным раком и единственной почкой. ДИ – доверительный интервал. \*Показатели, статически значимо отличающиеся от значений до начала терапии  
**Fig. 3.** Dynamics of creatinine (a), urea (б), glomerular filtration rate (в), hemoglobin (г) during 28 weeks of therapy with pembrolizumab + axitinib combination in patients with renal cell carcinoma and solitary kidney. CI – confidence interval. \*Values with significant difference from the values before the therapy

Пембролизумаб относится к иммунотерапевтическим препаратам, является антителом к супрессорному рецептору PD-1 Т-лимфоцитов и способен вызывать побочный эффект в виде иммуноопосредованной нефротоксичности, проявляющейся развитием протеинурии, электролитных нарушений, увеличением уровней креатинина и мочевины, а в тяжелых случаях и развитием ОПП [19, 20]. По данным метаанализа S. Manohar и соавт., включившего 11,5 тыс. человек, ОПП развивается у 2 % пациентов, получающих пембролизумаб [21]. По результатам последнего метаанализа 2024 г. шанс развития нефротоксичности на фоне приема пембролизумаба по поводу различных онкологических заболеваний повышается почти в 3 раза [22].

Акситиниб относится к таргетным препаратам и представляет собой селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов VEGF – VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3, участвующих в механизмах неоангиогенеза, индукции опухолевого роста и метастазирования. При объединенной оценке основных нежелательных явлений на фоне монотерапии акситинибом наиболее частыми оказались диарея (39,1 %), судороги (15,3 %), артериальная гипертензия (17,5 %), насморк (11,0 %),

ладонно-подошвенная эритродизестезия (17,0 %) [23]. VEGFR играют важную роль в обеспечении целостности почечного фильтрационного барьера, в связи с чем на фоне назначения акситиниба может наблюдаться развитие протеинурии, интерстициальных нефритов, артериальной гипертензии и ОПП [24, 25]. Так, по данным P.E. Hanna и соавт., назначение антиангиогенных препаратов при онкологических заболеваниях увеличивает в 1,4 раза риск развития протеинурии (II степени и выше по СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Общие терминологические критерии для нежелательных явлений)) и в 1,7 раза риск развития артериальной гипертензии (III степени и выше по СТСАЕ) [26]. В исследовании AXIS было показано, что у 55 % пациентов с метастатическим ПКР, получавших акситиниб, отмечалось повышение уровня креатинина (I–II степеней по СТСАЕ) [27].

В 2019 г. FDA по результатам многих исследований одобрило применение схемы пембролизумаб + акситиниб в качестве 1-й линии терапии пациентов с метастатическим ПКР [10]. Так, в исследовании Y. Zakharia и соавт. данная схема назначалась 7,6 % пациентов с благоприятным прогнозом, 35,5 % с промежуточным

прогнозом и 21,4 % с неблагоприятным прогнозом (у 23,4 % пациентов отмечался промежуточный/неблагоприятный прогноз, у 12,1 % – прогноз неизвестен) и показала эффективность и безопасность этой лекарственной комбинации [28]. Однако с учетом того, что пациенты с метастатическим ПКР предварительно часто переносят радикальную нефрэктомия, особенно актуальной является оценка безопасности такой комбинированной терапии при наличии единственной почки, когда компенсаторная поддержка отсутствует.

В рамках III фазы исследования KEYNOTE-426 были оценены клиническая эффективность и безопасность терапии комбинацией пембролизумаб + акситиниб у пациентов с метастатическим светлоклеточным ПКР, ранее не получавших системную лекарственную терапию [10]. Нефрэктомия была выполнена 83 % пациентов, т. е. 359 из 432 включенных в исследование больных, получавших терапию пембролизумабом и акситинибом, были с единственной почкой. Связанные с лекарственной терапией пембролизумабом и акситинибом побочные эффекты отмечались у 96 % пациентов. При этом факт развития нефротоксичности исследователями не оценивался, хотя у 44 % пациентов отмечалась артериальная гипертензия (у 22 % – I–II степеней, у 22 % – III степени по СТАЕ), у 19 % пациентов выявлялась протеинурия (у 16 % – I–II степеней, у 3 % – III степени по СТАЕ). Анемия легкой (I–II) степени отмечалась у 3 % пациентов [10], повышение уровня креатинина – у 11,2 % [10, 29], а частота развития ОПП не превышала 1,2 % [10]. Изменения уровней креатинина, мочевины и СКФ избирательно у пациентов с единственной почкой исследователями не оценивались.

Похожее исследование, однако с меньшим числом пациентов ( $n = 52$ ), было опубликовано М.В. Atkins и соавт. в 2018 г. Всем пациентам до назначения системной терапии выполнялась резекция первичной опухоли, а одним из критериев включения было наличие адекватной почечной функции, оцениваемой как уровень креатинина  $\leq 1,5$  от верхней границы нормы или клиренс креатинина  $\geq 60$  мл/мин и белок в общем анализе мочи  $< 2+$  г или в суточном анализе мочи  $< 2$  г. В ходе терапии у 26,9 % пациентов отмечалось повышение уровня креатинина (I–II степеней), не требовавшее лечения. Протеинурия отмечалась у 28,8 % (I–II степеней по СТАЕ) и у 1,9 % (III степени по СТАЕ) пациентов, в то же время ОПП в ходе терапии было выявлено только у 1 (1,9 %) больного [30]. В 2021 г. исследователи представили результаты долгосрочного наблюдения за пациентами в течение 46–55 мес после начала терапии. В указанный период времени повышение уровня креатинина было отмечено у 30,8 % пациентов, однако только 17,3 % случаев было связано непосредственно с проводимой терапией пембролизума-

мабом и акситинибом [31]. На основании полученных результатов нефротоксичность не была отмечена как побочный эффект комбинированной терапии, однако следует учитывать, что у включенных в исследование пациентов было 2 почки, в то время как в рамках настоящей работы всем пациентам ранее была проведена нефрэктомия. Тем не менее мы также установили отсутствие выраженного отрицательного влияния комбинированной терапии на показатели креатинина в общей выборке пациентов. Наоборот, нами было показано, что в общей выборке пациентов, несмотря на отсутствие статистической значимости изменений, отмечается некоторое снижение уровня креатинина на фоне проведения терапии максимально до 115,0 мкмоль/л при исходном уровне 124,1 мкмоль/л.

В нашем исследовании зафиксировано статистически значимое повышение уровня гемоглобина. Гипотеза, объясняющая это повышение, связана с применением акситиниба: блокировка VEGF вызывает рикошетный эритроцитоз, стимулируя факторы, индуцируемые гипоксией, такие как эритропоэтин. Многие факторы, связанные с заболеванием, такие как воспаление, кровотечение из опухоли или недоедание, могли способствовать анемии у некоторых наших пациентов. Акситиниб мог скорректировать анемию, уменьшив объем опухоли, что приводит к повышению уровня гемоглобина. Маловероятно, что увеличение уровня гемоглобина было паранеопластическим, поскольку оно было временно связано с назначением лечения [32].

В настоящей работе почечное повреждение также отмечалось у ряда пациентов (у 29 % через 14 нед терапии и у 20 % через 28 нед), однако изменение уровня креатинина носило преходящий характер, специализированной нефрологической терапии больным не потребовалось. ОПП в настоящем исследовании развивалось максимально у 11 % пациентов после 1-го введения препаратов и составляло 4 и 6 % через 14 и 28 нед терапии соответственно.

В литературе описаны примеры развития нефротоксичности на фоне иммунотаргетной терапии комбинацией пембролизумаб + акситиниб. Так, L.S. Wood и M.C. Ornstein опубликовали клинический случай применения данных препаратов у пациента 62 лет с метастатическим ПКР после нефрэктомии. Базовые уровни креатинина и азота мочевины (BUN) составили 1,0 и 18 мг/дл соответственно. После 4 циклов терапии у пациента отмечалось повышение уровня креатинина до 2,17 мг/дл и BUN до 25 мг/дл параллельно с появлением протеинурии легкой степени. С учетом полученных результатов лабораторных анализов пациенту был назначен преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела, на фоне чего наблюдалась быстрая нормализация показателей почечной функции [33].

Наиболее частыми нежелательными явлениями на фоне лекарственной терапии в нашей группе были

артериальная гипертензия и кожная сыпь. В целях их коррекции применялась редукция дозы акситиниба до 5 мг/сут.

### Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что иммунотаргетная терапия комбинацией пембролизумаб + акситиниб у пациентов

с метастатическим ПКР с единственной почкой является безопасной и не приводит к почечному повреждению в первые 28 нед, поскольку не выявлено статистически значимого увеличения уровней креатинина и мочевины на протяжении 28 нед данной терапии, что позволяет использовать эту схему даже в случаях наличия у пациента с раком почки ХБП IIIa степени и выше.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cancer Today. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. Powles T., Albiges L., Bex A. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2024;35(8):692–706. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.05.537
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387
4. Ko J., Xie W., Heng D. et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) model as a prognostic tool in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients previously treated with first-line targeted therapy (TT). *J Clin Oncol* 2014;32:398. DOI: 10.1200/jco.2014.32.4\_suppl.398
5. Heng D.Y.C., Wells J.C., Rini B.I. et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* 2014;66(4):704–10. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.05.034
6. Attalla K., Weng S., Voss M.H., Hakimi A.A. Epidemiology, risk assessment, and biomarkers for patients with advanced renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2020;47(3):293–303. DOI: 10.1016/j.ucl.2020.04.002
7. Wang Y., Suarez E.R., Kastrunes G. et al. Evolution of cell therapy for renal cell carcinoma. *Mol Cancer* 2024;23(1):8. DOI: 10.1186/s12943-023-01911-x
8. Narang A., Gebrael G., Jo Y. et al. Effectiveness of second-line Cabozantinib in metastatic clear cell renal cell carcinoma patients after first-line treatment with immune checkpoint inhibitor-based combinations. *Kidney Cancer J* 2024;8(1):135–42. DOI: 10.3233/KCA-240016
9. Barragan-Carrillo R., Saad E., Saliby R.M. et al. First and second-line treatments in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2025;87(2):143–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2024.10.019
10. Powles T., Plimack E.R., Soulières D. et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(12):1563–73. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8
11. Chau V., Bilusic M. Pembrolizumab in combination with Axitinib as first-line treatment for patients with renal cell carcinoma (RCC): evidence to date. *Cancer Manag Res* 2020;12:7321–30. DOI: 10.2147/CMAR.S216605
12. Grünwald V., Voss M.H., Rini B.I. et al. Axitinib plus immune checkpoint inhibitor: evidence- and expert-based consensus recommendation for treatment optimisation and management of related adverse events. *Br J Cancer* 2020;123(6):898–904. DOI: 10.1038/s41416-020-0949-9
13. Rini B.I., Atkins M.B., Plimack E.R. et al. Characterization and management of treatment-emergent hepatic toxicity in patients with advanced renal cell carcinoma receiving first-line Pembrolizumab plus Axitinib. Results from the KEYNOTE-426 Trial. *Eur Urol Oncol* 2022;5(2):225–34. DOI: 10.1016/j.euo.2021.05.007
14. Rosellini M., Tassinari E., Marchetti A. et al. An update on safety evaluation of immune-based combinations in patients with advanced renal cell carcinoma. *Expert Opin Drug Saf* 2023;22(4):279–91. DOI: 10.1080/14740338.2023.2203486
15. Liu C., Wei W., Yang L. et al. Incidence and risk factors of acute kidney injury in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2023;14:1173952. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1173952
16. Levin A., Ahmed S.B., Carrero J.J. et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease: known knowns and known unknowns. *Kidney Int* 2024;105(4):684–701. DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.016
17. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604–12. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
18. Zhu X., Wu S., Dahut W.L., Parikh C.R. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49(2):186–93. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.11.039
19. Perazella M.A., Sprangers B. AKI in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14(7):1077–9. DOI: 10.2215/CJN.02340219
20. El Rassy E., Bakouny Z., Yared F. et al. The nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitor-based combinations. *Eur J Cancer* 2018;103:274–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.07.126
21. Manohar S., Kompotiatis P., Thongprayoon C. et al. Programmed cell death protein 1 inhibitor treatment is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(1):108–17. DOI: 10.1093/ndt/gfy105
22. Wang S., Yan L., Yu J., Lu C. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2024;281(7):3385–95. DOI: 10.1007/s00405-024-08517-z
23. Rini B.I., Atkins M.B., Choueiri T.K. et al. Time to resolution of Axitinib-related adverse events after treatment interruption in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2021;19(5):e306–e12. DOI: 10.1016/j.clgc.2021.03.019
24. Gökyer A., Küçükarda A., Köstek O. et al. Contrast nephropathy in cancer patients receiving anti-VEGF therapy: a prospective study. *Int J Clin Oncol* 2020;25(10):1757–62. DOI: 10.1007/s10147-020-01729-3
25. Stachyra-Strawa P., Szatkowska-Sieczek L., Cisek P. et al. Cardiac and nephrological complications related to the use of antiangiogenic and anti-programmed cell death protein 1 receptor/programmed cell death protein 1 ligand therapy. *Genes* 2024;15(2):177. DOI: 10.3390/genes15020177
26. Hanna P.E., Anumolu R.K., Motwani S.S. et al. Risk factors for severe hypertension and proteinuria after treatment with vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors among

- patients with cancer. *Kidney Int Rep* 2024;9(6):1897–902. DOI: 10.1016/j.ekir.2024.03.005
27. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib *versus* sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9
28. Zakharia Y., Thomaidou D., Li B. et al. Real-world therapy management and outcomes of first-line Axitinib plus Pembrolizumab in patients with advanced renal cell carcinoma in the United States. *Front Oncol* 2022;12:861189. DOI: 10.3389/fonc.2022.861189
29. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus Axitinib *versus* Sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714
30. Atkins M.B., Plimack E.R., Puzanov I. et al. Axitinib in combination with Pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2018;19(3):405–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30081-0
31. Atkins M.B., Plimack E.R., Puzanov I. et al. Axitinib plus Pembrolizumab in patients with advanced renal-cell carcinoma: long-term efficacy and safety from a phase 1b trial. *Eur J Cancer* 2021;145:1–10. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.12.009
32. Johnson A.C., Matias M., Boyle H. et al. Haemoglobin level increase as an efficacy biomarker during Axitinib treatment for metastatic renal cell carcinoma: a retrospective study. *BMC cancer* 2017;17(1):355. DOI: 10.1186/s12885-017-3312-7
33. Wood L.S., Ornstein M.C. Toxicity management of front-line Pembrolizumab combined with Axitinib in clear cell metastatic renal cell carcinoma: a case study approach. *JCO Oncol Pract* 2020;16(2):15s–9s. DOI: 10.1200/JOP.19.00647

**Благодарность.** Авторы выражают особую благодарность д.м.н. Е.В. Шутову за помощь в проведении данного исследования.  
**Acknowledgment.** Authors express special thanks to Doctor of Medical Sciences E.V. Shutov for the assistance in performing this study.

#### Вклад авторов

К.С. Титов: разработка дизайна исследования;  
М.В. Епифанова: редактирование выводов и обзора литературы;  
А.А. Алимов: анализ клинического материала, сбор историй болезни, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;  
Е.В. Шутов: научная консультация, написание разделов, посвященных патогенезу хронической болезни почек на фоне лекарственной терапии;  
О.Ю. Нестерова: статистический анализ, оформление рисунков и таблиц, редактирование обзора литературы, обзор публикаций по теме статьи;  
С.С. Лебедев: сбор историй болезни;  
Г.М. Запиров: обзор публикаций по теме статьи.

#### Authors' contributions

K.S. Titov: developing the research design;  
M.V. Epifanova: editing conclusions and literature review;  
A.A. Alimov: analysis of clinical material, collection of medical histories, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;  
E.V. Shutov: scientific consultation, writing sections on the pathogenesis of chronic kidney disease against the background of drug therapy;  
O.Yu. Nesterova: statistical analysis, design of figures and tables, editing of literature review, reviewing of publications of the article's theme;  
S.S. Lebedev: collection of medical histories;  
G.M. Zapiro: reviewing of publications of the article's theme.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

К.С. Титов / K.S. Titov: <https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>  
М.В. Епифанова / M.V. Epifanova: <https://orcid.org/0000-0002-8398-7255>  
А.А. Алимов / A.A. Alimov: <https://orcid.org/0009-0003-4479-683X>  
Е.В. Шутов / E.V. Shutov: <https://orcid.org/0000-0002-1213-8600>  
О.Ю. Нестерова / O.Yu. Nesterova: <https://orcid.org/0000-0003-3355-4547>  
С.С. Лебедев / S.S. Lebedev: <https://orcid.org/0000-0001-5366-1281>  
Г.М. Запиров / G.M. Zapiro: <https://orcid.org/0000-0003-2347-4615>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The study was performed without external funding.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы».

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba.

Статья поступила: 06.01.2025. Принята к публикации: 22.06.2025. Опубликована онлайн: 22.07.2025.  
Article submitted: 06.01.2025. Accepted for publication: 22.06.2025. Published online: 22.07.2025.