DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-41-52

Иммуноонкологическая безопасность и токсичность комбинированной терапии 1-й линии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: исследование реальной клинической практики

М.И. Волкова[1, 2], М.А. Лядова[1, 2], Т.А. Нерсесова[1], Е.С. Кузьмина[1], Т.Г. Антонова[1], Е.В. Царева[1], О.А. Стативко[1], И.А. Покатаев[1]

[1]ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 7;
[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Татьяна Александровна Нерсесова *dr.nersesova@gmail.com*

Цель исследования – оценить иммуноопосредованную токсичность и связанную с ней безопасность терапии 1-й линии, основанной на комбинированной иммунотерапии (ИО-ИО) или иммунотаргетной терапии (ИО-ТКИ), у больных распространенным почечно-клеточным раком (ПКР), получавших лечение в реальной клинической практике.
Материалы и методы. В ретроспективное исследование, проведенное на базе онкологического центра № 1 Городской клинической больницы им. С.С. Юдина с 07.07.2019 по 22.10.2024, вошли 194 больных ≥18 лет с верифицированным распространенным ПКР, получавших в качестве 1-й линии терапии ИО-ИО (ниволумаб с ипилимумабом – 94 (48,5 %) пациента) или ИО-ТКИ (100 (51,5 %) пациентов: пембролизумаб с акситинибом – 85 (43,8 %), пембролизумаб с ленватинибом – 10 (5,2 %), ниволумаб с кабозантинибом – 5 (2,6 %)). У всех больных в процессе терапии регистрировались иммуноопосредованные нежелательные явления (ИОНЯ), редукции доз, перерывы в терапии, отмены терапии из-за ИОНЯ.
Результаты. Медиана продолжительности терапии 1-й линии составила 11,1 (1,0–55,9) мес: в группе ИО-ИО – 7,0 (1,0–55,9) мес, в группе ИО-ТКИ – 13,9 (1,0–45,2) мес ($p = 0,026$). Медиана наблюдения за всеми пациентами – 28,4 (1–63) мес. Частота ИОНЯ составила 70,6 %, ИОНЯ ≥III степени тяжести – 32,9 %. Множественные ИОНЯ развились у 53,6 % больных и чаще регистрировались в группе ИО-ИО по сравнению с группой ИО-ТКИ ($p = 0,044$). Частыми ИОНЯ, развившимися у ≥10 % больных, являлись эндокринопатии (30,9 %), печеночные (22,7 %), почечные (20,1 %) и гастроинтестинальные (10,3 %) ИОНЯ . Факторами риска тяжелых ИОНЯ являлись исходная анемия ($p = 0,031$) и соотношение нейтрофилы/лимфоциты ≥3 ($p = 0,031$). В группе ИО-ИО по сравнению с группой ИО-ТКИ отмечена значимо более высокая частота почечных ИОНЯ ($p < 0,0001$).
Заключение. По сравнению с данными регистрационных исследований у больных распространенным ПКР, получавших в качестве 1-й линии терапии ИО-ИО или ИО-ТКИ в реальной практике, отмечаются сопоставимые частота и структура ИОНЯ при большей частоте тяжелых ИОНЯ. ИО-ИО ассоциирована с повышением частоты множественных ИОНЯ и иммуноопосредованной нефротоксичности по сравнению с ИО-ТКИ.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, иммунотерапия, реальная практика, иммуноопосредованное нежелательное явление

Для цитирования: Волкова М.И., Лядова М.А., Нерсесова Т.А. и др. Иммуноонкологическая безопасность и токсичность комбинированной терапии 1-й линии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: исследование реальной клинической практики. Онкоурология 2025;21(3):41–52.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-41-52

Immuno-oncological safety and toxicity of 1st line combined therapy in patients with advanced renal cell carcinoma: real world study

M.I. Volkova[1, 2], M.A. Lyadova[1, 2], T.A. Nersesova[1], E.S. Kuzmina[1], T.G. Antonova[1], E.V. Tsareva[1], O.A. Stativko[1], I.A. Pokataev[1]

[1]City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department; Build. 7, 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;
[2]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Tat'yana Aleksandrovna Nersesova *dr.nersesova@gmail.com*

Aim: to assess Immune-related toxicity and safety of first-line immune checkpoint inhibitors-based therapy in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients treated in real-world clinical practice.
Methods: the retrospective study included data of 194 patients ≥18 years, with verified mRCC, treated with upfront combined immunotherapy, IO-IO (nivolumab + ipilimumab, 94 (48.5 %) patients) or immune-targeted therapy, IO-TKI (100 (51.5 %) patients: pembrolizumab + axitinib (85 (43.8 %)) or lenvatinib (10 (5.2 %)), nivolumab + cabozantinib (5 (2.6 %)) from 07.07.2019 to 22.10.2024 at Moscow City Hospital named after S.S. Yudin. All immune-related adverse events (irAEs) and regimen modifications from IO-IO or IO-TKI start to the last follow-up or death were registered.
Results: median duration of the first-line therapy was 11.1 (1.0–5 5.9) months (for IO-IO – 7.0 (1.0–55.9) months, for IO-TKI – 13.9 (1.0–45.2) months; $p = 0{,}026$). Median follow-up was 28.4 (1–63) months. IrAEs developed in 70.6 %, achieved grade ≥3 in 32.9 %, and grade 5 – in 7 (3.6 %) cases. Multiple irAEs were noted in 53.6 % patients and were more common in the IO-IO comparing with IO-TKI group (63.8 % *vs.* 44.0 %; $p = 0{,}044$). Frequent toxicities (≥10 % cases) included endocrinopathy (30.9 %), liver (22.7 %), renal (20.1 %), and gastrointestinal irAEs (10.3 %). IO-IO was associated with higher risk of renal toxicity comparing with IO-TKI (35.1 % *vs.* 6.0 %; $p < 0.0001$). Risk factors for severe irAEs development were baseline anemia ($p = 0{,}031$) and neutrophil-to-lymphocyte ratio ≥3 ($p = 0{,}031$).
Conclusion: real-world data confirmed results of randomized trials regarding with irAEs rate and spectrum but demonstrated higher severe and multiple irAEs frequency in mRCC patients treated with upfront immune checkpoint inhibitors-based therapy. IO-IO was associated with higher rate of multiple irAEs and immune-related renal toxicity comparing IO-TKI.

Keywords: renal cell carcinoma, immunotherapy, real world practice, immune-related adverse event

For citation: Volkova M.I., Lyadova M.A., Nersesova T.A. et al. Immuno-oncological safety and toxicity of 1st line combined therapy in patients with advanced renal cell carcinoma: real world study. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):41–52. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-41-52

Введение

Стандартным подходом к 1-й линии терапии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР) является назначение комбинаций, основанных на ингибиторах контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа (ИО), включающих комбинированную иммунотерапию ниволумабом с ипилимумабом (ИО-ИО) и дублеты ингибиторов рецептора программируемой клеточной смерти лимфоцитов 1 (PD-1) или его лиганда 1-го типа (PD-L1) с тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ) [1, 2]. Эффективность и безопасность ИО-ИО и иммунотаргетной терапии (ИО-ТКИ) доказаны в ряде крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) [3–7].

Для профиля токсичности ИО характерны проявления аутоиммунного воспаления, приводящего к развитию иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИОНЯ). По данным регистрационных РКИ, у пациентов, получавших в 1-й линии терапии ИО-ИО или ИО-ТКИ, частота любых ИОНЯ колеблется от 38 до 81 %, включая тяжелые ИОНЯ у 9–15 % больных [8–12].

Принимая во внимание существенные отличия характеристик пациентов, получающих ИО-ИО и ИО-ТКИ в реальной практике, от критериев включения в регистрационные РКИ, мы провели исследование безопасности и токсичности 1-й линии терапии, основанной на ИО, у неотобранных больных. Данная публикация посвящена иммуноонкологической безопасности ИО-ИО и ИО-ТКИ у пациентов с распространенным ПКР.

Материалы и методы

С 07.07.2019 по 22.10.2024 на базе онкологического центра № 1 Городской клинической больницы им. С.С. Юдина проведено ретроспективное исследование безопасности и токсичности 1-й линии терапии распространенного ПКР, основанной на ИО. Критериями включения являлись возраст ≥18 лет, верифицированный неоперабельный местно-распространенный или метастатический ПКР и назначение в качестве 1-й линии противоопухолевого лечения ИО-ИО или ИО-ТКИ. Критериями исключения служили противопоказания к одному или обоим препаратам комбинации, отсутствие данных о не менее чем одном приеме каждого из препаратов комбинации и не менее чем одном контрольном осмотре после старта терапии.

Нежелательными явлениями (НЯ) считались любой неблагоприятный симптом, заболевание, а также увеличение интенсивности ранее имевшихся симптомов, возникшие после начала терапии. Степень тяжести НЯ оценивалась согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.5.0 [13]. К тяжелым относили НЯ III–V степеней тяжести, к серьезным – НЯ, послужившие показанием к госпитализации с целью их коррекции, к фатальным – НЯ, послужившие причиной смерти. ИОНЯ считали НЯ, связанное или вероятно связанное с назначением ИО и являющееся признаком аутоиммунного воспаления, по мнению врача.

Анализ данных осуществляли с применением блока статистических программ SPSS Statistics 19. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Точный критерий Фишера и χ^2 с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона применяли для сравнения качественных параметров. Различия считали значимыми при p <0,05. Для оценки взаимосвязи признаков рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r) и проводили оценку его значимости; корреляцию считали значимой при уровне <0,01. Для поиска пограничных значений непрерывных признаков использовали координаты ROC-кривых.

Результаты

Критериям включения соответствовали данные 194 больных. Мужчин – 137 (70,6 %), медиана возраста – 65,0 (39,0–87,0) лет. Статус по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2–4 до старта 1-й линии терапии был у 35 (18,0 %) больных. Гистологически опухоль была представлена светлоклеточным ПКР в 180 (92,8 %), несветлоклеточными вариантами ПКР – в 14 (7,2 %) случаях. Саркоматоидная дифференцировка выявлена в 36 (18,6 %) препаратах. Удаление первичной опухоли ранее перенесли 130 (67,0 %) больных. Метастазы ≥1 локализации диагностированы у 161 (83,0 %) пациента. Самыми частыми локализациями метастазов являлись легкие (130 (67,0 %)), лимфатические узлы (109 (56,2 %)) и кости скелета (64 (33,0 %)). К группе благоприятного прогноза по International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) относились 26 (13,4 %), промежуточного – 112 (57,7 %), неблагоприятного – 56 (28,9 %) пациентов.

Клинически значимые сопутствующие заболевания выявлены у 151 (77,8 %) пациента. Доминировали заболевания сердечно-сосудистой системы, включая артериальную гипертензию (АГ) (66 (34,0 %)) и ишемическую болезнь сердца (33 (17,0 %)), а также заболевания эндокринной системы (сахарный диабет (30 (15,5 %)). У 7 (3,6 %) больных имелись аутоиммунные заболевания: аутоиммунный тиреоидит (2 (1,0 %)), бронхиальная астма (2 (1,0 %)), гломерулонефрит (2 (1,0 %)) и неспецифический язвенный колит (1 (0,5 %)). В исследование вошли 2 (1,0 %) пациента, находившихся на перманентном диализе, и 8 (4,1 %) больных с хроническими инфекциями, в том числе с гепатитом С (5 (2,6 %)), вирусом иммунодефицита человека (2 (1,0 %)), эндокардитом (1 (0,5 %)) и пиелонефритом (1 (0,5 %)). К началу 1-й линии противоопухолевой терапии все аутоиммунные заболевания и инфекции находились в ремиссии и не требовали специального лечения, включая назначение глюкокортикостероидов (ГКС).

В 1-й линии все пациенты получали комбинированную противоопухолевую терапию ниволумабом с ипилимумабом (94 (48,5 %)) или ИО-ТКИ (100 (51,5 %)). Среди ИО-ТКИ чаще всего использовалась комбинация пембролизумаба с акситинибом (85 (43,8 %)), реже – пембролизумаб с ленватинибом (10 (5,2 %)) или ниволумаб с кабозантинибом (5 (2,6 %)). Пациенты групп ИО-ИО и ИО-ТКИ имели сбалансированный профиль сопутствующих заболеваний, за исключением АГ, чаще выявлявшейся в группе ИО-ТКИ (p <0,0001).

Перед каждой инфузией ИО выполнялись биохимический и общий анализы крови с оценкой соотношения нейтрофилы/лимфоциты (NLR) на старте лечения. Каждые 3 мес или по клиническим показаниям проводилось контрольное радиологическое обследование. Терапия 1-й линии проводилась до прогрессирования или непереносимой токсичности. Медиана продолжительности терапии 1-й линии составила 11,1 (1,0–55,9) мес: в группе ИО-ИО – 7,0 (1,0–55,9) мес, в группе ИО-ТКИ – 13,9 (1,0–45,2) мес (p = 0,026). Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 28,4 (1–63) мес.

Любые ИОНЯ развились у 137 (70,6 %) из 194 больных, достигли III–IV степеней тяжести в 64 (32,9 %) случаях, потребовали госпитализации у 32 (16,5 %) и привели к смерти 8 (4,1 %) пациентов. ИОНЯ с поражением >1 органа или системы органов имели место у 104 (53,6 %) больных.

Редукция дозы ИО не допускалась. Перерыв терапии ИО потребовался 49 (25,3 %) больным. Окончательная отмена ИО из-за непереносимой токсичности использовалась в 15 (7,7 %) наблюдениях. ИОНЯ послужили показанием к назначению ГКС у 38 (19,6 %)

Таблица 1. *Иммуноонкологическая безопасность 1-й линии терапии*
Table 1. *Immuno-oncological safety during 1st line therapy*

Показатель безопасности Safety indicator	Все пациенты (*n* = 194), *n* (%) All patients (*n* = 194), *n* (%)	ИО-ИО (*n* = 94), *n* (%) IO-IO (*n* = 94), *n* (%)	ИО-ТКИ (*n* = 100), *n* (%) IO-TKI (*n* = 100), *n* (%)	*p*
Любые ИОНЯ Any irAEs	137 (70,6)	69 (73,4)	68 (68,0)	0,252
ИОНЯ III–IV степеней тяжести irAEs grade III–IV	64 (32,9)	24 (25,5)	40 (40,0)	0,096
Госпитализация из-за ИОНЯ Admission for a hospital for irAEs management	32 (16,5)	19 (20,2)	13 (13,0)	0,123
ИОНЯ V степени тяжести irAEs grade V	8 (4,1)	6 (6,4)	2 (2,0)	0,095
>1 ИОНЯ >1 irAEs	104 (53,6)	60 (63,8)	44 (44,0)	0,004
Перерыв в терапии ИО из-за ИОНЯ Interruption of IO-therapy because of irAEs	28 (14,4)	19 (20,2)	9 (9,0)	0,545
Отмена терапии ИО из-за ИОНЯ IO-therapy cancellation because of irAEs	15 (7,7)	9 (9,6)	6 (6,0)	0,170
Назначение ГКС из-за ИОНЯ Steroids for irAEs management	38 (19,6)	22 (23,4)	16 (16,0)	0,132
Эквивалент преднизолона ≥30 мг/сут Prednisone equivalent ≥30 mg/day	32 (16,5)	17 (18,0)	15 (15,0)	0,243

Примечание. *ИО – ингибиторы контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа; ИО-ИО – комбинированная иммунотерапия; ИО-ТКИ – комбинированная иммунотаргетная терапия; ИОНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления; ГКС – глюкокортикостероид.*
Note. *IO – checkpoint inhibitors; irAEs – immune-related adverse events; IO-IO – combined immunotherapy; IO-TKI – immune-targeted therapy.*

пациентов, при этом суточная доза преднизолона или его эквивалента составляла ≥30 мг/сут в 32 (16,5 %) наблюдениях (табл. 1). В 22 (11,3 %) случаях терапия ИО была возобновлена после снижения суточной дозы эквивалента преднизолона до <10 мг/сут или отмены ГКС, при этом рецидивов тяжелых и/или индивидуально непереносимых ИОНЯ на фоне продолженного лечения не зарегистрировано.

Частыми ИОНЯ, развившимися у ≥10 % больных, являлись эндокринопатии (30,9 %), печеночные (22,7 %), почечные (20,1 %) и гастроинтестинальные (10,3 %) ИОНЯ. Редкие ИОНЯ, зарегистрированные у 5–9,9 % пациентов, включали токсичность со стороны кожи и слизистых оболочек (8,2 %), опорно-двигательного аппарата (4,6 %). К очень редким (<5 %) ИОНЯ относились проявления неврологической (3,1 %) и гематологической (3,1 %) токсичности (табл. 2).

Самыми частыми ИОНЯ, достигшими ≥III степени тяжести, являлись гепатит (21 (10,8 %)), диарея и колит (14 (7,2 %)), а также нефрит (10 (5,2 %)). Реже регистрировались тяжелые анемия (6 (3,1 %)), тромбоцитопения (3 (1,5 %)) и периферическая нейропатия (3 (1,5 %)). Очень редкими ИОНЯ ≥III степени тяжести, зарегистрированными у 1 (0,5 %) пациента каждое, были гиперпаратиреоз, первичная надпочечниковая недостаточность, гипофизит, сыпь, миастения, атаксия, судороги и артралгия.

К летальному исходу привели такие ИОНЯ, как острая почечная недостаточность у 2 (1,0 %), миастения – у 1 (0,5 %), лекарственный гепатит – у 1 (0,5 %), гиперпаратиреоз – у 1 (0,5 %), колит – у 1 (0,5 %), гематологическая токсичность в виде тромбоцитопении с геморрагическим синдромом – у 1 (0,5 %), энцефалит – у 1 (0,5 %) пациента.

Среди пациентов, имевших множественные ИОНЯ, самыми частыми сочетаниями проявлений аутоиммунной токсичности являлись эндокринопатии и печеночные ИОНЯ (5,2 %), почечная и печеночная (2,6 %), почечная и кожная (2,6 %), почечная, печеночная, эндокринная и неврологическая (2,6 %) токсичность, а также почечное и эндокринное ИОНЯ (1,5 %). Другие комбинации поражений систем органов регистрировались реже, в 0,5–1,0 % случаев (рис. 1).

Таблица 2. *Структура ИОНЯ на фоне 1-й линии терапии*
Table 2. *Structure of irAEs during 1st line therapy*

ИОНЯ irAEs	Все пациенты (*n* = 194), *n* (%) All patients (*n* = 194), *n* (%)	ИО-ИО (*n* = 94), *n* (%) IO-IO (*n* = 94), *n* (%)	ИО-ТКИ (*n* = 100), *n* (%) IO-TKI (*n* = 100), *n* (%)	*p*
Эндокринные: Endocrine:	60 (30,9)	27 (28,7)	33 (33,0)	0,313
гипотиреоз hypothyroidism	50 (25,8)	21 (22,3)	29 (29,0)	0,069
гипертиреоз hyperthyroidism	5 (2,6)	3 (3,2)	2 (2,0)	>0,05
гиперпаратиреоз hyperparathyroidism	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (1,0)	>0,05
адреналит adrenalitis	1 (0,5)	1 (1,1)	0 (0,0)	>0,05
гипофизит* hypophysitis*	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (1,0)	>0,05
гипергликемия hyperglycemia	5 (2,6)	2 (2,1)	1 (1,0)	>0,05
Печеночные: Hepatic:	44 (22,7)	20 (21,3)	24 (24,0)	0,390
гипербилирубинемия hyperbilirubinemia	10 (5,2)	3 (3,2)	7 (7,0)	0,061
повышение уровня трансаминаз elevated transaminases	43 (22,2)	19 (20,2)	24 (24,0)	>0,05
повышение уровня АЛТ ALT elevation	40 (20,6)	17 (18,1)	23 (23,0)	>0,05
повышение уровня АСТ AST elevation	36 (18,6)	16 (17,0)	20 (20,0)	>0,05
Почечные: Renal:	39 (20,1)	33 (35,1)	6 (6,0)	<0,0001
повышение уровня креатинина creatinine elevation	33 (17,0)	27 (28,7)	6 (6,0)	<0,0001
протеинурия proteinuria	8 (4,1)	8 (8,5)	0 (0,0)	0,005
гематурия hematuria	3 (1,5)	3 (3,2)	0 (0,0)	>0,05
анурия anuria	1 (0,5)	1 (1,1)	0 (0,0)	>0,05
Гастроинтестинальные: Gastrointestinal:	20 (10,3)	12 (12,8)	8 (8,0)	0,196
диарея diarrhea	14 (7,2)	8 (8,5)	6 (6,0)	>0,05
колит colitis	5 (2,6)	3 (3,2)	2 (2,0)	>0,05
тошнота nausea	1 (0,5)	1 (1,1)	0 (0,0)	>0,05
Со стороны кожи и слизистых оболочек: Skin and mucosal:	16 (8,2)	10 (10,6)	6 (6,0)	0,261
сыпь rush	11 (5,7)	8 (8,5)	3 (3,0)	>0,05
зуд pruritus	5 (2,6)	2 (2,1)	3 (3,0)	>0,05

Окончание табл. 2
End of table 2

ИОНЯ irAEs	**Все пациенты (*n* = 194), *n* (%)** All patients (*n* = 194), *n* (%)	**ИО-ИО (*n* = 94), *n* (%)** IO-IO (*n* = 94), *n* (%)	**ИО-ТКИ (*n* = 100), *n* (%)** IO-TKI (*n* = 100), *n* (%)	***p***
Опорно-двигательные: Musculoskeletal:	9 (4,6)	5 (5,3)	4 (4,0)	0,772
артралгия arthralgia	5 (2,6)	2 (2,1)	3 (3,0)	>0,05
артрит arthritis	1 (0,5)	1 (1,0)	0 (0,0)	>0,05
миозит myositis	3 (1,5)	2 (2,1)	1 (1,0)	>0,05
Неврологические: Neurological:	6 (3,1)	4 (4,3)	2 (2,0)	0,446
нейропатия периферическая peripheral neuropathy	5 (2,6)	3 (3,2)	2 (2,0)	>0,05
миастения myasthenia	1 (0,5)	1 (1,1)	0 (0,0)	>0,05
Гематологические: Hematologic:	3 (3,1)	2 (2,1)	1 (1,0)	0,821
анемия anemia	1 (0,5)	1 (1,1)	0 (0,0)	>0,05
тромбоцитопения thrombocytopenia	3 (1,5)	2 (2,1)	1 (1,0)	>0,05

***На фоне гипофизита имела место клинико-лабораторная картина гипотиреоза, надпочечниковой недостаточности.*
Примечание. *ИОНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления; ИО-ИО – комбинированная иммунотерапия; ИО-ТКИ – комбинированная иммунотаргетная терапия; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.*
***Clinically and laboratory proved hypothyroidism and adrenal insufficiency were registered as the hypophysitis consequences.*
Note. *irAEs – immune-related adverse events; IO-IO – combined immunotherapy; IO-TKI –immune-targeted therapy; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase.*

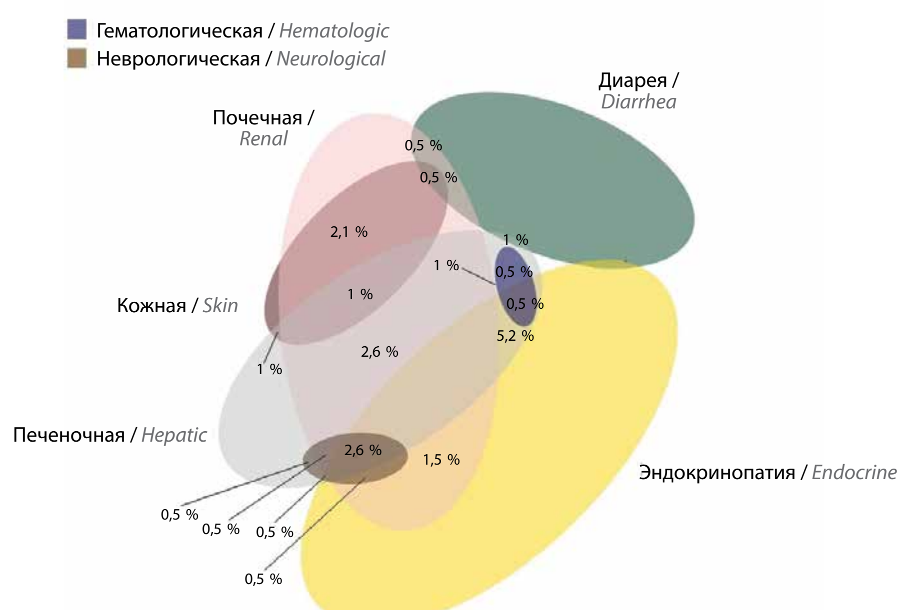

Рис. 1. *Сочетание иммуноопосредованных нежелательных явлений со стороны >1 органа или системы органов у пациентов, получавших 1-ю линию терапии (диаграмма Венна)*
Fig. 1. *Combinations of irAEs in >1 organ or organ system in patients receiving 1st line therapy (Venn diagram)*

В структуре аутоиммунных эндокринопатий доминировал гипотиреоз (25,8 %), который имел I–II степени тяжести и послужил показанием к назначению гормонозаместительной терапии во всех случаях. Гипертиреоз, гиперпаратиреоз, адреналит, гипофизит и гипергликемия регистрировались у <5 % пациентов. Гипертиреоз имел I–II степени тяжести, потребовал назначения антигипертиреоидной терапии с последующим переходом на гормонозаместительную терапию после исхода в гипотиреоз у всех 5 (2,6 %) больных. Гипергликемия имела I–II степени тяжести и корректировалась диетой у всех 5 (2,6 %) пациентов. Гиперпаратиреоз развился фульминантно, потребовал госпитализации и привел к летальному исходу 1 (0,5 %) больного. У 2 пациентов развилась надпочечниковая недостаточность III степени тяжести, потребовавшая применения гормонозаместительной терапии с включением минералкортикостероидов: первичная – у 1 (0,5 %), вторичная как проявление гипофизита, также приведшего к гипотиреозу, – у 1 (0,5 %) больного.

Аутоиммунный гепатит в большинстве случаев проявлялся эскалацией уровней трансаминаз (22,2 %) и, гораздо реже, – гипербилирубинемией (5,2 %), достиг ≥III степени тяжести в 21 (10,8 %) случае и привел к смерти 1 (0,5 %) больного.

Аутоиммунная нефропатия чаще всего была ассоциирована с повышением уровня креатинина сыворотки крови (17,0 %). Протеинурия, гематурия, анурия являлись редкими признаками почечных ИОНЯ и выявлялись у <5 % пациентов. Аутоиммунный нефрит достиг ≥III степени тяжести в 10 (5,2 %) случаях и привел к смерти 2 (1,0 %) больных.

Среди гастроинтестинальных ИОНЯ доминировала диарея (7,2 %). Аутоиммунный колит регистрировался редко (2,6 %). Диарея и колит достигли ≥III степени тяжести в 14 (7,2 %) случаях и привели к смерти 1 (0,5 %) больного. У 1 (0,5 %) пациента группы ИО-ИО тошноту II степени связали с аутоиммунным воспалением.

Кожные ИОНЯ включали сыпь (5,7 %) и кожный зуд (2,6 %). Только в 1 (0,5 %) случае сыпь имела III степень тяжести.

Среди ИОНЯ со стороны опорно-двигательного аппарата фигурировали артралгия (2,6 %), миозит (1,5 %) и артрит (0,5 %). В 1 (0,5 %) случае артралгия достигла III степени тяжести.

Неврологические ИОНЯ включали периферическую нейропатию (2,6 %), которая достигла III степени тяжести у 3 (1,5 %) больных, и фатальную миастению у 1 (0,5 %) пациента.

Тромбоцитопения (1,5 %) и анемия (0,5 %) являлись ИОНЯ со стороны кроветворения. Гематологическая токсичность достигла ≥III степени тяжести в 3 (1,5 %) случаях и привела к смерти 1 (0,5 %) пациента.

С целью поиска факторов риска выполнен анализ зависимости частоты развития любых, тяжелых, серьезных, фатальных, множественных и отдельных видов ИОНЯ от пола, возраста, сопутствующих заболеваний (аутоиммунные, хронические инфекции, АГ, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца, тяжелые и серьезные осложнения сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе), соматического статуса, индекса массы тела, удаления первичной опухоли, показателей общего и биохимического анализов крови до старта терапии, а также от режима противоопухолевого лечения. Отмечена строгая тенденция к увеличению частоты ИОНЯ у пациентов с хроническими инфекциями с 69,4 % (129 из 186 пациентов) до 100,0 % (8 из 8 пациентов) ($p = 0{,}054$). Тяжелые ИОНЯ значимо чаще регистрировались у больных с исходной анемией (45,6 % (36 из 79 пациентов) против 31,3 % (36 из 115 пациентов); $p = 0{,}031$) и NLR ≥3 (45,6 % (36 из 79 пациентов) против 31,3 % (36 из 115 пациентов); $p = 0{,}031$). Анемия также являлась фактором риска серьезных ИОНЯ, повышавшим частоту их развития с 12,4 % (13 из 105 пациентов) до 24,1 % (19 из 79 пациентов) ($p = 0{,}016$). Других пациент-ассоциированных факторов риска не выявлено.

Между группами больных, получавших ИО-ИО и ИО-ТКИ, не выявлено достоверных различий частоты любых, тяжелых, серьезных, фатальных ИОНЯ, а также доли больных, у которых потребовались перерывы или отмены терапии ИО, назначение ГКС, в том числе в высокой дозе ($p > 0{,}05$ для всех). Отмечено значимое повышение частоты множественных ИОНЯ в группе ИО-ИО по сравнению с группой ИО-ТКИ (63,8 % против 44,0 %; $p = 0{,}044$) (см. табл. 1). В группе ИО-ИО по сравнению с группой ИО-ТКИ отмечена значимо более высокая частота почечных ИОНЯ ($p < 0{,}0001$), в частности – повышения уровня креатинина ($p < 0{,}0001$) и протеинурии ($p = 0{,}005$). Других достоверных различий частоты отдельных ИОНЯ между лечебными группами не зарегистрировано (см. табл. 2).

Медиана времени от старта терапии ИО до реализации первого ИОНЯ составила 22,3 (1,0–192,0) нед. Реализация ИОНЯ через ≥12 мес после старта терапии ИО зарегистрирована у 32 (16,5 %) больных, через ≥24 мес – у 7 (3,6 %) пациентов. Во всех наблюдениях поздние ИОНЯ развивались на фоне продолжающегося лечения. Раньше всего регистрировались печеночные, почечные и эндокринные ИОНЯ, позже всего – проявления гематологической и кожной токсичности. Самые короткие сроки уменьшения интенсивности проявлений ИОНЯ до 0–I степени отмечены при печеночных, опорно-двигательных и эндокринных видах токсичности, наиболее длительные – при неврологической, гематологической и кожной токсичности. Чаще других персистировали гематологические, опорно-двигательные и почечные

Таблица 3. *Сроки развития, длительность и частота персистенции отдельных видов ИОНЯ*
Table 3. *The timing of selected irAEs onset, duration, and frequency of persistence*

ИОНЯ irAEs	Медиана времени от старта терапии до развития ИОНЯ (min–max), нед Median time from start of therapy to development of irAEs (min–max), weeks	Медиана длительности от развития ИОНЯ до регрессии (0–I степень) или последнего наблюдения (95 % ДИ), нед Median duration from development of irAEs to regression (grade 0–I) or last follow-up (95 % CI), weeks	Частота персистенции ИОНЯ без регрессии до 0–I степени, % Frequency of irAEs persistence without regression to grade 0–I, %
Со стороны кожи и слизистых оболочек Skin and mucosal	29,2 (1,0–192,0)	9,2 (2,6–9,4)	23,1
Гастроинтестинальные Gastrointestinal	27,7 (1,0–97,0)	5,6 (1,6–6,4)	14,3
Эндокринопатии Endocrine	22,7 (1,0–74,0)	4,3 (2,8–5,3)	13,3
Почечные Renal	22,6 (3,0–95,0)	6,0 (3,1–8,9)	30,8
Печеночные Hepatic	22,3 (2,0–132,0)	3,3 (1,0–3,7)	20,5

Примечание. *ИОНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления; ДИ – доверительный интервал.*
Note. *irAEs – immune-related adverse events; CI – confidence interval.*

ИОНЯ, реже – проявления эндокринной и гастроинтестинальной токсичности (табл. 3). Значимых различий в сроках реализации ИОНЯ, частоте их позднего развития, персистенции и частоте реконвалесценции между группами ИО-ИО и ИО-ТКИ не выявлено (p >0,05 для всех).

Обсуждение

Ингибиторы контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа, используемые для лечения ПКР, включают моноклональные антитела к PD-(L)1 и CTLA-4. Обратной стороной активации иммунной системы, обусловливающей эффективность данных препаратов, является риск развития аутоиммунного воспаления, ассоциированного с повышением активности Т-клеток против собственных антигенов, увеличением уровня антител и провоспалительных цитокинов, а также с индукцией воспаления, регулируемого комплементом при связывании антител к CTLA-4 и CTLA-4 в нормальной ткани [14]. Следствием аутоиммунного воспаления являются ИОНЯ, которые могут реализоваться в любое время, начиная с нескольких дней после старта терапии ИО до периода после ее завершения. ИОНЯ способны поражать любые ткани и органы, однако чаще всего регистрируются кожные, гастроинтестинальные и эндокринные аутоиммунные реакции. У одного и того же пациента могут реализоваться мультиорганные ИОНЯ. Аутоиммунное воспаление является дозонезависимым, поэтому развитие клинически значимых симптомов требует отсрочки терапии ИО, а при тяжелом течении проявлений токсичности необходимо лечение. Стероиды эффективны при большинстве ИОНЯ, однако после регрессии симптомов ИОНЯ отмена ГКС должна производиться постепенно, в течение не менее месяца. При стероид-рефрактерном аутоиммунном воспалении необходимо применение альтернативных иммуносупрессоров [14].

Приемлемый профиль безопасности ИО-ИО и ИО-ТКИ у пациентов с ПКР, соответствовавших критериям включения, продемонстрирован в регистрационных РКИ [3–7]. Нами проведено ретроспективное исследование иммуноонкологической безопасности 1-й линии терапии распространенного ПКР с применением ИО-ИО или ИО-ТКИ (преимущественно – пембролизумаба с акситинибом) у пациентов, получавших лечение в реальной практике. Профиль наших больных невыгодно отличался от характеристик участников клинических испытаний. В серии из 194 наблюдений каждый 5-й пациент имел статус ECOG 2–4, а у 77,8 % больных диагностированы клинически значимые сопутствующие заболевания, включая терминальную почечную недостаточность, тяжелые инфекции и аутоиммунные болезни.

Мы зарегистрировали ИОНЯ у 70,6 % пациентов, что соответствует результатам проспективных исследований. Однако частота тяжелых ИОНЯ в нашей серии наблюдений достигла 32,9 %, что превышает показатели, опубликованные ранее. В регистрационном исследовании ниволумаба с ипилимумабом CheckMate 214 частота ИОНЯ составила 81 %. Авторы не опубликовали суммарную частоту ИОНЯ ≥III степени, однако указали, что большинство проявлений аутоиммунной токсичности имели I–II степени тяжести [7]. В РКИ ИО-ТКИ частота ИОНЯ колебалась от 38 до 61 % при частоте тяжелых ИОНЯ 9–15 % [3–6]. Мы предполагаем, что увеличение доли пациентов с тяжелыми ИОНЯ в нашей серии наблюдений может быть связано с большей выраженностью симптомов и худшей индивидуальной переносимостью аутоиммунного воспаления у больных с низким соматическим статусом и тяжелым коморбидным фоном, получающих лечение в реальной практике. Эту гипотезу подтверждают другие ретроспективные исследования, в которых частота тяжелых ИОНЯ у больных ПКР составляет 21,5 % при использовании ИО-ИО [15] и достигает 39,6 % при назначении ИО-ТКИ [16].

С целью коррекции проявлений ИОНЯ мы прерывали терапию ИО у 25,3 % и окончательно прекратили иммунотерапию у 7,7 % пациентов. В группе ИО-ИО из РКИ CheckMate 214 частота перерывов в терапии ниволумабом или ипилимумабом была намного выше (58 и 27 % соответственно) [7]. В группе пембролизумаба с акситинибом из РКИ KEYNOTE-426 при развитии НЯ частота перерывов и отмен любого препарата комбинации достигла 69,9 и 30,5 % соответственно [17]. Большая доля перерывов в лечении и отмен терапии в РКИ может быть связана как с недооценкой степени тяжести ИОНЯ практикующими врачами, так и с более жесткими требованиями к регистрации НЯ и коррекции лечебного режима в РКИ по сравнению с реальной практикой.

Частота использования ГКС при развитии ИОНЯ у наших пациентов составила 19,6 %, в том числе в высоких дозах – 16,5 %. Этот показатель ниже, чем в группе ниволумаба с ипилимумабом в РКИ CheckMate 214 (35 %) [18], а также в некоторых исследованиях реальной практики (46 % при назначении ИО-ИО и 24 % при использовании ИО-ТКИ) [19]. На наш взгляд, наряду с высоким уровнем коморбидности это могло послужить еще одной причиной относительно большой частоты госпитализаций (16,5 %) и высокой летальности наших пациентов (3,6 %), обусловленных ИОНЯ. Несмотря на неоднозначные данные о влиянии раннего назначения ГКС на выживаемость больных ПКР с ИОНЯ [15, 19], иммуносупрессивная терапия однозначно должна активно использоваться при развитии токсичности ≥III степени, а также при отдельных потенциально жизнеугрожающих ИОНЯ II степени тяжести [15]. У отобранных пациентов, получивших несомненный клинический выигрыш от ИО и не имевших жизнеугрожающих осложнений, допустима реиндукция ИО после уменьшения интенсивности токсических явлений до 0–I степени и снижения дозы эквивалента преднизолона до <10 мг/сут или отмены ГКС. По нашим данным, у большинства больных возобновление лечения не приводит к рецидиву тяжелых ИОНЯ.

Структура ИОНЯ в нашей серии наблюдений соответствовала данным проспективных РКИ, а также ретроспективных исследований [3–7]. В реальной практике самыми частыми ИОНЯ являлись эндокринопатии (30,9 %), печеночные (22,7 %), почечные (20,1 %) и гастроинтестинальные (10,3 %) ИОНЯ. Наиболее распространенными тяжелыми ИОНЯ, в том числе достигшими V степени, ожидаемо оказались гепатит (10,8 %), диарея и колит (7,2 %), а также нефрит (5,2 %). Помимо этого, в структуре фатальных ИОНЯ фигурировали редкие и очень редкие проявления аутоиммунной токсичности, что подчеркивает необходимость настороженного отношения к любым неблагоприятным симптомам у пациентов, получающих ИО.

Адекватный сравнительный анализ профиля ИОНЯ в регистрационных исследованиях невозможен в связи с существенными различиями форм репортирования случаев токсичности. Мы отметили увеличение частоты почечных ИОНЯ за счет большей частоты повышения уровня креатинина и протеинурии в группе ИО-ИО по сравнению с группой ИО-ТКИ (p <0,0001). При непрямом сравнении частоты НЯ, соответствующих отобранным терминам (повышение уровня креатинина, почечные НЯ, острое почечное повреждение, нефрит), в систематическом обзоре литературы отмечено, что частота почечных НЯ в группе ниволумаба с ипилимумабом РКИ CheckMate 214 (9,5 %) выше, чем в группе пембролизумаба с акситинибом РКИ KEYNOTE 426 (1,7 %) [20]. Других значимых различий частоты отдельных ИОНЯ между лечебными группами в реальной практике не выявлено.

В доступной литературе мы не обнаружили данных о мультиорганных проявлениях аутоиммунной токсичности на фоне иммунотерапии при ПКР. В реальной практике множественные ИОНЯ зарегистрированы у 53,6 % наших пациентов с ПКР, получавших комбинированную терапию, основанную на ИО. Этот показатель намного выше, чем 9,3–19,8 % в работах, преимущественно включавших больных раком легкого, которым назначалась комбинированная или анти-PD-(L)1-терапия [21, 22]. Наиболее частыми проявлениями множественной аутоиммунной токсичности при ПКР являлись эндокринопатии, печеночные и почечные ИОНЯ. При раке легкого (n = 855) профиль мультиорганных ИОНЯ (9,3 %) был иным и включал эндокринопатии, пульмониты и гепатиты [23]. Этот факт подтверждает ранее опубликованные данные об органоспецифичности ИОНЯ, зависящей от локализации первичной опухоли, и большей частоте почечной и печеночной токсичности ИО у больных раком почки по сравнению с пациентами, имеющими другие локализации злокачественных новообразований [24]. Интересной находкой в нашем исследовании было значимое повышение частоты множественных ИОНЯ в группе ИО-ИО по сравнению с группой ИО-ТКИ (p = 0,044), что требует дальнейшего изучения.

Известные факторы риска ИОНЯ на фоне терапии ИО включают некоторые характеристики пациентов (молодой возраст, низкий соматический статус, ожирение и кахексию, курение, аутоиммунные и хронические инфекционные заболевания) и режим терапии (комбинации ИО-ИО, введение в схему лечения ТКИ) [25, 26]. В нашей серии наблюдений профиль иммуноонкологической безопасности закономерно ухудшался у пациентов с хроническими инфекциями и исходной анемией. NLR ≥3 являлось фактором неблагоприятного прогноза тяжелых ИОНЯ. Опубликованные данные о влиянии NLR на риск ИОНЯ у больных ПКР скудны и неоднозначны. Например, в метаанализе, включившем 47 исследований ИО при различных злокачественных опухолях, показатели NLR с пограничными значениями от 3–5 были ассоциированы с низким риском ИОНЯ [27]. Напротив, в ретроспективном исследовании, в которое вошли 75 больных раком желудка и ПКР, получавших ИО, NLR <4,3 являлось фактором, снижавшим риск развития НЯ III–IV степеней тяжести [28]. В систематическом обзоре литературы у 10 334 больных со злокачественными опухолями, получавшими анти-PD-L1-терапию, NLR оказывало разнонаправленное влияние на отдельные виды ИОНЯ, снижая риск сыпи (отношение рисков (ОР) 0,93), гепатита (ОР 0,89) и гипертиреоза (ОР 0,77), но повышая риск пневмонита (ОР 1,19) [29]. Требуются проспективные исследования, направленные на дальнейшее изучение вклада NLR в безопасность ИО-основанных режимов противоопухолевой терапии.

Сроки развития ИОНЯ широко варьируют от первых часов после старта терапии ИО до периода после окончания лечения, однако чаще всего аутоиммунное воспаление реализуется с 5-й по 12-ю неделю от начала лечения [30]. В нашей серии наблюдений этот показатель составил 22,3 нед с широким разбросом от 1 до 192 нед. Следует подчеркнуть, что у 16,5 % пациентов, длительно получающих ИО, возможна поздняя реализация ИОНЯ, требующая настороженности и продолжения активного выявления лабораторных и клинических отклонений как на фоне, так и после окончания терапии. В нашей серии наблюдений поздними ИОНЯ чаще всего были проявления гематологической и кожной токсичности. Для всех ИОНЯ характерна длительная персистенция [30]. У наших пациентов чаще других персистировали гематологические, опорно-двигательные и почечные ИОНЯ, реже – проявления эндокринной и гастроинтестинальной токсичности. Режим 1-й линии терапии не оказывал влияния на сроки реализации и частоту персистенции ИОНЯ у больных распространенным ПКР.

Заключение

Частота ИОНЯ у больных распространенным ПКР, получавших 1-ю линию ИО-основанной терапии в реальной практике, составила 70,6 %, включая ИОНЯ ≥III степени тяжести у 32,9 % пациентов. Факторами риска тяжелых ИОНЯ являлись исходная анемия (p = 0,031) и NLR ≥3 (p = 0,031). Множественные ИОНЯ развились у 53,6 % больных и чаще регистрировались в группе ИО-ИО по сравнению с группой ИО-ТКИ (p = 0,044). Частыми ИОНЯ, развившимися у ≥10 % больных, являлись эндокринопатии (30,9 %), печеночные (22,7 %), почечные (20,1 %) и гастроинтестинальные (10,3 %) ИОНЯ. В группе ИО-ИО по сравнению с группой ИО-ТКИ отмечена значимо более высокая частота почечных ИОНЯ (p <0,0001). Сроки развития ИОНЯ широко варьируют, медиана времени до реализации аутоиммунного воспаления составляет 22,3 нед. У 16,5 % больных первое ИОНЯ развивается через год и более после старта терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Волкова М.И., Носов Д.А., Алексеев Б.Я. и др. Почечноклеточный рак. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):207–20.
Volkova M.I., Nosov D.A., Alekseev B.Ya. et al. Renal cell carcinoma. RUSSCO practical guidelines, part 1.2. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2):207–20. (In Russ.).
2. Kidney Cancer, Version 3.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available at: https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines
3. Choueiri T.K., Eto M., Motzer R. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab *versus* sunitinib as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): extended follow-up from the phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol 2023;24(3):228–38. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00049-9
4. Choueiri T.K., Powles T., Burotto M. et al. Nivolumab plus cabozantinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2021;384(9):829–41. DOI: 10.1056/NEJMoa2026982
5. Plimack E.R., Powles T., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib *versus* sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: 43-month follow-up of the phase 3 KEYNOTE-426 study. Eur Urol 2023;84(5):449–54.
DOI: 10.1016/j.eururo.2023.06.006. Erratum in: Eur Urol 2023;84(5):e123–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.08.010
6. Choueiri T.K., Penkov K., Uemura H. et al. Avelumab + axitinib *versus* sunitinib as first-line treatment for patients with advanced

renal cell carcinoma: final analysis of the phase III JAVELIN Renal 101 trial. Ann Oncol 2024:S0923-7534(24)04987-1. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.12.008
7. Tannir N.M., Albigès L., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 8-year follow-up results of efficacy and safety from the phase III CheckMate 214 trial. Ann Oncol 2024;35(11):1026–38. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.07.727
8. Motzer R.J., Rini B.I., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20(10):1370–85. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30413-9
9. Motzer R., Alekseev B., Rha S.Y. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 2021;384(14):1289–300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716
10. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J. et al. Avelumab plus axitinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380(12):1103–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1816047
11. 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
12. Motzer R.J., Choueiri T.K., Powles T. et al. Nivolumab + cabozantinib (NIVO + CABO) *versus* sunitinib (SUN) for advanced renal cell carcinoma (aRCC): outcomes by sarcomatoid histology and updated trial results with extended follow-up of CheckMate 9ER. J Clin Oncol 2021;39:308.
13. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 5.0. National Cancer Institute. November 27, 2017. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
14. Mangan B.L., McAlister R.K., Balko J.M. et al. Evolving insights into the mechanisms of toxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy. Br J Clin Pharmacol 2020;86(9):1778–89. DOI: 10.1111/bcp.14433
15. Zang P., Resnick K., Larsen T. et al. Impact of steroid use among patients with renal cell carcinoma (RCC) who develop immune-related adverse events (irAE). J Clin Oncol 2022; 40(16_suppl):4530.
16. Uemura H., Shinohara N., Tomita Y. et al. The safety profile of nivolumab plus ipilimumab combination therapy in Japanese patients with renal cell carcinoma: results from post-marketing surveillance. Jpn J Clin Oncol 2023;53(8):730–7. DOI: 10.1093/jjco/hyad034
17. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus axitinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380(12):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714
18. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2018;378(14):1277–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1712126
19. Yoshino M., Ishihara H., Nemoto Y. et al. Survival impact of glucocorticoid administration for adverse events during immune checkpoint inhibitor combination therapy in patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma. Target Oncol 2024;19(4):623–33. DOI: 10.1007/s11523-024-01069-6
20. Dukkipatia A., Lia X., Pal S.K., Zugman M. nephrotoxicity associated with contemporary renal cell carcinoma regimens: a systematic review and meta-analysis. Kidney Cancer 2023;7:147–59.
21. Shimozaki K., Sukawa Y., Beppu N. et al. Multiple immune-related adverse events and anti-tumor efficacy: real-world data on various solid tumors. Cancer Manag Res 2020;12:4585–93. DOI: 10.2147/CMAR.S247554
22. Olsson Ladjevardi C., Koliadi A., Rydén V. et al. Multiple immune-related adverse events secondary to checkpoint inhibitor therapy in patients with advanced cancer: association with treatment effectiveness. Front Oncol 2024;14:1399171. DOI: 10.3389/fonc.2024.1399171
23. Wan G., Chen W., Khattab S. et al. Multi-organ immune-related adverse events from immune checkpoint inhibitors and their downstream implications: a retrospective multicohort study. Lancet Oncol 2024;25(8):1053–69. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00278-X
24. OPDIVO Product Monograph. Health Canada; September 18, 2020.
25. Chennamadhavuni A., Abushahin L., Jin N. et al. Risk factors and biomarkers for immune-related adverse events: a practical guide to identifying high-risk patients and rechallenging immune checkpoint inhibitors. Front Immunol 2022;13:779691. DOI: 10.3389/fimmu.2022.779691
26. Rizzo A., Mollica V., Santoni M. et al. Risk of toxicity with immunotherapy-tyrosine kinase inhibitors for metastatic renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. Future Oncol 2022;18(5):625–34. DOI: 10.2217/fon-2021-0888
27. Zhang W., Tan Y., Li Y., Liu J. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor for immune-related adverse events in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Front Immunol 2023;14:1234142. DOI: 10.3389/fimmu.2023.123414
28. Takada S., Murooka H., Tahatsu K. et al. Identifying early predictive markers for immune-related adverse events in nivolumab-treated patients with renal cell carcinoma and gastric cancer. Asian Pac J Cancer Prev 2022;23(2):695–701. DOI: 10.31557/APJCP.2022.23.2.695
29. Madjar K., Mohindra R., Durán-Pacheco G. et al. Baseline risk factors associated with immune related adverse events and atezolizumab. Front Oncol 2023;13:1138305. DOI: 10.3389/fonc.2023.1138305
30. Martins F., Sofiya L., Sykiotis G.P. et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. Nat Rev Clin Oncol 2019;16(9):563–80. DOI: 10.1038/s41571-019-0218-0

Вклад авторов
М.И. Волкова: анализ данных, написание текста статьи;
М.А. Лядова, Т.А. Нерсесова, Е.С. Кузьмина, Т.Г. Антонова, Е.В. Царева, О.А. Стативко, И.А. Покатаев: сбор данных, написание текста статьи.

Authors' contributions
M.I. Volkova: data analysis, article writing;
M.A. Lyadova, T.A. Nersesova, E.S. Kuzmina, T.G. Antonova, E. V. Tsareva, O.A. Stativko, I.A. Pokataev: data collection, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors
М.И. Волкова / M.I. Volkova: https://orcid.org/0000-0001-7754-6624
М.А. Лядова / M.A. Lyadova: https://orcid.org/0000-0002-9558-5579
Т.А. Нерсесова / T.A. Nersesova: https://orcid.org/0000-0002-7853-0349
Е.С. Кузьмина / E.S. Kuzmina: https://orcid.org/0009-0007-2856-5176
Т.Г. Антонова / T.G. Antonova: https://orcid.org/0009-0007-6646-7454
Е.В. Царева / E.V. Tsareva: https://orcid.org/0009-0006-0637-9826
О.А. Стативко / O.A. Stativko: https://orcid.org/0009-0002-1084-1551
И.А. Покатаев / I.A. Pokataev: https://orcid.org/0000-0001-9864-3837

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 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы».
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department.

Статья поступила: 03.06.2025. **Принята к публикации:** 06.08.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 03.06.2025. **Accepted for publication:** 06.08.2025. **Published online:** 31.10.2025.