



СРАВНЕНИЕ ДВУХ КОМБИНИРОВАННЫХ РЕЖИМОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПО ПОЧЕЧНОМУ ПОВРЕЖДЕНИЮ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ, РАНЕЕ ПЕРЕНЁСШИХ ОДНОСТОРОННЮЮ НЕФРЭКТОМИЮ

К.С. Титов^{1,2}, М.В. Епифанова², А.А. Алимов^{1,2}, О.Ю. Нестерова³, Е.В. Шутов^{1,4},
С.С. Лебедев^{1,4}, Г.М. Запиров²

¹Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина, 2-й Боткинский проезд, д. 5, г. Москва, 125284, Россия

²Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия

³Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Ленинские горы, д. 1, г. Москва, 119991, Россия

⁴Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия

Резюме. *Актуальность.* Ежегодно выявляется почти 450 новых случаев почечно-клеточного рака и почти 160 случаев летальных исходов от онкологических заболеваний. Особый интерес для пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (ПКР), которые часто переносят радикальную нефрэктомия до назначения комбинированной иммунотерапии, вызывает оценка дальнейшего почечного повреждения, возникающего на фоне приёма ингибиторов тирозинкиназ и блокаторов контрольных точек иммунитета. Тем не менее, исследований, посвящённых данному вопросу, на сегодняшний день нет. *Цель:* сравнение почечного повреждения у пациентов с метастатическим ПКР с единственной почкой, принимающих два режима лекарственной терапии: ипилимумаб + ниволумаб и пембролизумаб + акситиниб. *Объект и методы.* В ретроспективное исследование было включено 100 пациентов (мужчин - 73, женщин - 27) с метастатическим почечно-клеточным раком группы неблагоприятного прогноза, которым ранее была выполнена односторонняя радикальная нефрэктомия по поводу основного заболевания. 50 пациентов получали комбинированную иммунотерапию по схеме ипилимумаб + ниволумаб, в то время как другие 50 пациентов - по схеме пембролизумаб + акситиниб. В данных группах хроническая болезнь почек отмечалась у 83,0% и 77,3% пациентов соответственно (80,2% общей выборки). Пациенты, получающие пембролизумаб + акситиниб, были несколько старше (медиана 63,0 года и 57,0 года, $p = 0,019$). Повреждение единственной почки оценивалось на протяжении 28-36 недель комбинированной терапии, что соответствовало 12-ти введениям препаратов в каждой группе. *Результаты.* Острое почечное повреждение (ОПП) после 1-го введения ипилимумаба + ниволумаба отмечалось в 10% случаев, в то время как после 1-го введения пембролизумаба + акситиниба - в 11% случаев ($p = 1,000$). Максимальная разница ОПП между изучаемыми группами отмечалась после 10-го введения: ОПП встречалось в 25% и 6% случаев в группах пациентов, получающих ипилимумаб + ниволумаб и пембролизумаб + акситиниб соответственно, однако различия также были статистически незначимыми ($p = 0,513$). Несмотря на более старший возраст пациентов, получающих пембролизумаб + акситиниб, в среднем за всё время терапии креатинин в группе ипилимумаб + ниволумаб был на 23,4 мкмоль/л выше, чем в группе пембролизумаб + акситиниб ($p = 0,006$) при исходно сопоставимых показателях. Максимальная разница креатинина между группами отмечалась после 3-го введения препаратов: креатинин в группе ипилимумаб + ниволумаб был на 43,0 мкмоль/л выше, чем у пациентов в группе пембролизумаб + акситиниб ($p < 0,001$). Мочевина за всё время терапии в группе ипилимумаб + ниволумаб была на 1,7 ммоль/л выше ($p = 0,010$), чем в группе пембролизумаб + акситиниб при исходно сопоставимых показателях. Максимальная разница мочевины между группами отмечалась после 5-го и 12-го введения препаратов, составляя 2,6 ммоль/л и 2,7 ммоль/л соответственно ($p = 0,009$ и $p = 0,032$ соответственно). *Выводы.* На фоне комбинированной иммунотерапии ипилимумабом + ниволумабом при метастатическом ПКР у пациентов с единственной почкой отмечается более выраженное ухудшение показателей почечной функции по сравнению с комбинированной иммунотаргетной терапией пембролизумабом + акситинибом.

Ключевые слова: Метастатический рак почки [C04.588.945.947.408]; Комбинированная лекарственная терапия [E02.319.267]; Нефротоксичность [C12.777.419.825]; Односторонняя нефрэктомия [E04.555.940]; Почечное повреждение [C12.777.419.825]; Сравнительное исследование [V03.175].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Титов К.С., Епифанова М.В., Алимов А.А., Нестерова О.Ю., Шутов Е.В., Лебедев С.С., Запиров Г.М. Сравнение двух комбинированных режимов лекарственной терапии по почечному повреждению у пациентов с метастатическим раком почки, ранее перенёсших одностороннюю нефрэктомию. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(2):68-77. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.2.CLIN.2>



COMPARISON OF TWO COMBINED DRUG THERAPY REGIMENS FOR RENAL DAMAGE IN PATIENTS WITH METASTATIC KIDNEY CANCER AFTER PREVIOUSLY PERFORMED UNILATERAL NEPHRECTOMY

Konstantin S. Titov^{1,2}, Mayya V. Epifanova², Artemiy A. Alimov^{1,2}, Ol'ga Yu. Nesterova³, Evgeniy V. Shutov^{1,4}, Sergey S. Lebedev^{1,4}, Gadzhimurad M. Zapirov²

¹Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S.P. Botkin, 5, 2-y Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

²Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, 6, Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russia

³Lomonosov Moscow Stat University, Leninskie Gory, 1, Moscow, 119991, Russia

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya st., building 1, Moscow, 125993, Russia

Abstract. Relevance. Almost 450 new cases of renal cell carcinoma and almost 160 deaths from cancer are detected annually. Of particular interest to patients with metastatic renal cell carcinoma who often undergo radical nephrectomy prior to the appointment of combined immunotherapy is the assessment of further renal damage that occurs while taking tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint blockers. **Objective:** to compare renal damage in patients with metastatic RCC with a single kidney taking two drug therapy regimens: ipilimumab + nivolumab and pembrolizumab + axitinib. **Object and methods.** A retrospective study included 100 patients (73% men and 27% women) with metastatic renal cell carcinoma of the unfavorable prognosis group who had previously undergone unilateral radical nephrectomy for the underlying disease. 50 patients received ipilimumab + nivolumab combined immunotherapy, while 50 patients received pembrolizumab + axitinib. In these groups, CKD was observed in 83.0% and 77.3% of patients, respectively (80.2% of the total sample). Patients receiving pembrolizumab + axitinib were slightly older (median 63.0 years and 57.0 years, $p = 0.019$). Damage to a single kidney was assessed during 28-36 weeks of combination therapy, which corresponded to 12 drug injections in each group. **Results.** Acute renal injury (AKI) after the 1st administration of ipilimumab + nivolumab was observed in 10%, while after the 1st administration of pembrolizumab + axitinib - in 11% ($p = 1,000$). The maximum difference in AKI between the studied groups was noted after the 10th administration: AKI occurred in 25% and 6% of cases in the groups of patients receiving ipilimumab + nivolumab and pembrolizumab + axitinib, respectively, but the differences were also statistically insignificant ($p = 0.513$). Despite the older age of patients receiving pembrolizumab + axitinib, the average creatinine in the ipilimumab + nivolumab group was 43.0 mmol/L higher than in patients in the pembrolizumab + axitinib group ($p < 0.001$). Over the entire duration of therapy, urea in the ipilimumab + nivolumab group was 1.7 mmol/L higher ($p = 0.010$) than in the pembrolizumab + axitinib group with initially comparable parameters. The maximum difference in urea between the groups was observed after the 5th and 12th administration of the drugs, amounting to 2.6 mmol/L and 2.7 mmol/L, respectively ($p = 0.009$ and $p = 0.032$, respectively). **Conclusion.** Combined immunotherapy with ipilimumab + nivolumab in patients with metastatic RCC in patients with a single kidney has a more pronounced deterioration in renal function compared with combined immunotherapy with pembrolizumab + axitinib.

Key words: Metastatic renal cell carcinoma [C04.588.945.947.408]; Combination drug therapy [E02.319.267]; Nephrotoxicity [C12.777.419.825]; Unilateral nephrectomy [E04.555.940]; Renal injury [C12.777.419.825]; Comparative study [V03.175].

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Titov K.S., Epifanova M.V., Alimov A.A., Nesterova O.Yu., Shutov E.V., Lebedev S.S., Zapirov G.M. Comparison of two combined drug therapy regimens for renal damage in patients with metastatic kidney cancer after previously performed unilateral nephrectomy. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health*. 2025;15(2):68-77. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.2.CLIN.2>

Актуальность

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает 16-е место в структуре распространённости онкологических заболеваний и 17-е место в структуре смертности во всем мире. В РФ он входит в десятку самых распространённых онкологических заболеваний, занимая 8-е место в структуре распространённости и 12-е место в структуре смертности, превышая тем самым общемировые показатели [1]. Отмечается, что около трети пациентов с ПКР на момент постановки диагноза имеют метастазы [2, 3]. По данным Каприна А.Д. и др. (2023) в нашей стране в 2023 году ПКР III-IV стадии выявлялся в 32,2% случаев, что также подтверждало мировые тенденции [4]. При этом следует отметить, что даже в случае выявления локализованных форм ПКР, после выполнения первичного радикального оперативного лечения примерно в 40% случаев в последующем выявляются метастазы [5, 6]. Внедрение в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ и контрольных точек

иммунитета (ИКИ) изменило парадигму лечения метастатического рака почки. При этом проведённые за последние два десятилетия исследования показали, что комбинированная терапия обладает большей эффективностью по сравнению с монотерапией [7]. Так, комбинированная терапия ипилиумаб + ниволумаб была впервые одобрена FDA как первая линия терапии метастатического ПКР промежуточного/неблагоприятного риска в 2018 г. на основании результатов исследования CheckMate 214. Было показано, что комбинированная иммунотерапия ипилиумабом + ниволумабом по сравнению с сутинибом была ассоциирована с более высокой общей выживаемостью пациентов, выживаемостью без прогрессирования и более частым объективным ответом на терапию [8]. Позднее, в апреле 2019 года, по данным исследования KEYNOTE-426 была одобрена ещё одна схема – пембролизумаб + акситиниб, включающая, помимо ингибитора PD-1, новый препарат – мощный и селективный ингибитор

тирозинкиназы рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). По данным KEYNOTE-426 комбинированная иммунотаргетная терапия пембролизумабом + акситинибом по сравнению с ингибитором VEGF сутинибом у пациентов с метастатическим ПКР ассоциирована с повышением общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, а также с более высоким количеством пациентов с полным и частичным ответом на лечение. Такая закономерность отмечалась для пациентов всех групп прогноза по IMDC [9]. Комбинированная иммунотерапия ипилимумабом + ниволумабом рекомендована в качестве первой линии терапии для пациентов с метастатическим ПКР промежуточного и неблагоприятного прогноза по IMDC, в то время как комбинированная иммунотаргетная терапия, к которой относится пембролизумаб + акситиниб, для всех прогностических групп [10]. Тем не менее, данные варианты комбинированной терапии сопряжены с рядом осложнений. При этом исследователи описывают, что в некоторых случаях отмечается почечное повреждение, характеризующееся повышением креатинина, появлением протеинурии, развитием острого почечного повреждения (ОПП) или нефритов [8, 9]. С одной стороны, такие осложнения могут быть следствием ранее перенесённой нефрэктомии, которая выполнялась большинству пациентов, по поводу метастатического ПКР. С другой стороны, почечные осложнения могут быть связаны с непосредственным приёмом комбинированных схем препаратов, прямое сравнение которых в данном аспекте для однородной выборки пациентов с единственной почкой ранее не выполнялось.

Таким образом, особый интерес для пациентов с метастатическим ПКР, которые часто переносят радикальную нефрэктомию до назначения комбинированной иммунотерапии, вызывает оценка дальнейшего почечного повреждения, возникающего на фоне приёма ингибиторов тирозинкиназ и блокаторов контрольных точек иммунитета. Тем не менее, исследований, посвящённых данному вопросу, на сегодняшний день нет. В связи с этим, целью настоящей работы стало сравнение почечного повреждения у пациентов метастатическим ПКР с единственной почкой, принимающих два режима лекарственной терапии: ипилимумаб + ниволумаб и пембролизумаб + акситиниб.

Объект и методы

В ретроспективное исследование было включено 100 пациентов (73 мужчины и 27 женщин) с метастатическим почечно-клеточным раком группы неблагоприятного прогноза, которым ранее была выполнена односторонняя радикальная нефрэктомия по поводу основного заболевания.

50 пациентов получали комбинированную иммунотерапию по схеме ипилимумаб + ниволумаб, в то время как другие 50 пациентов – по схеме пембролизумаб + акситиниб. Средний возраст пациентов общей выборки составил 59,7 года (по медиане 60,5 года). Сравнительная характеристика параметров пациентов в зависимости от группы лечения до начала иммунотерапии представлена в таблице 1.

Как видно из представленной таблицы 1, единственным параметром, статистически значимо отличающимся у пациентов в группах ипилимумаб + ниволумаб и пембролизумаб + акситиниб был возраст. Пациенты, получающие пембролизумаб + акситиниб, были несколько старше. Состояние почечной функции до начала иммунотерапии было известно у 73 пациентов: 39 пациентов из группы ипилимумаб + ниволумаб и 34 пациента из группы пембролизумаб + акситиниб. В данных группах хроническая болезнь почек (ХБП) отмечалась у 83,0% и 77,3% пациентов соответственно (80,2% общей выборки).

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. 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 единократно. Время внутривенной капельной инфузии составляло 30 минут.

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 (объём мочи $< 0,5$ мл/кг в час в течение 6 часов [11].

- Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 у пациентов с исходным уровнем СКФ более 60 мл/мин/1,73 м²: СКФ определяли по формуле CKD-EPI [12].

- Ухудшение степени ранее присутствовавшей ХБП в соответствии с классификацией стадий ХБП по уровню СКФ.

• Повреждение единственной почки оценивалось на протяжении 28–36 недель комбинированной терапии после каждого курса введения препаратов и также дополнительно оценивался уровень креати-

нина, мочевины, СКФ, гемоглобина. Данный временной интервал соответствовал 12-ти введениям препаратов в каждой группе.

Таблица 1. Сравнительная характеристика параметров пациентов в зависимости от группы лечения до начала иммунотерапии
Table 1. Comparative characteristics of patient parameters depending on the treatment group before the start of immunotherapy

Параметр	Ипилимумаб + ниволумаб	Пембролизумаб + акситиниб	p*
Возраст, медиана, (Q1-Q3)	57,0 (52,0-64,5)	63,0 (57,5-67,0)	0,019
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	83,0% (39)	77,3% (34)	0,495
Стадия ХБП			0,976
ХБП 3а, % (n)	64,1% (25)	61,8% (21)	
ХБП 3б, % (n)	30,8% (12)	32,4% (11)	
ХБП 4, % (n)	5,1% (2)	5,9% (2)	

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек; *критерий Манна – Уитни для количественных переменных; Хи-квадрат для номинальных переменных; Q1-Q3 – межквартильный интервал.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения RStudio на языке программирования R. Номинальные переменные были представлены в виде абсолютных значений (n) и частотных характеристик (%). Сравнение номинальных переменных проводилось с использованием критериев Хи-квадрат или Хи-квадрат с поправкой Йейтса. Изменяющиеся в динамике показатели почечной функции (креатинин, мочевина, СКФ), а также гемоглобин и гематокрит были представлены в виде совокупных средних (LS-means, LS-средние) и 95% доверительных интервалов (ДИ) на графиках. В таблицах представлены разницы данных показателей между сравниваемыми группами (Δ) и стандартные ошибки для Δ (SE). При сравнении динамики показателей между группами использовались обобщённые линейные смешанные модели (Generalized linear mixed model) с дальнейшим дисперсионным

анализом моделей (anova). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В соответствие с выбранными критериями, повреждение единственной почки после начала комбинированной иммунотерапии ипилимумаб + ниволумаб и пембролизумаб + акситиниб (1-е введение) отмечалось у 23% и 19% пациентов с метастатическим ПКР, ранее перенёсших нефрэктомия, соответственно ($p = 0,944$). Максимальная разница почечного повреждения между изучаемыми группами отмечалась после 11-го введения: почечное повреждение в группах пациентов, получающих ипилимумаб + ниволумаб и пембролизумаб + акситиниб, встречалось в 36% и 21% случаев соответственно, однако различия также были статистически незначимыми ($p = 0,706$).

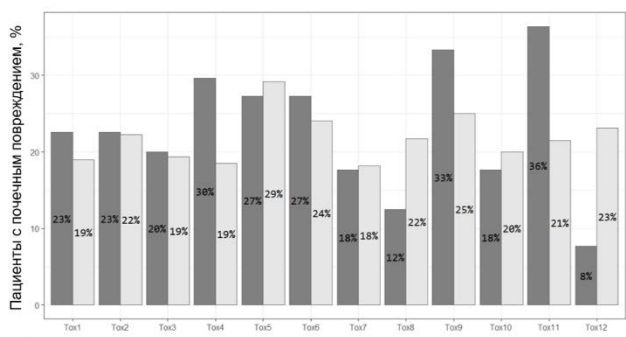


Рисунок 1. Сравнительная частота развития повреждения единственной почки на фоне 12 введений комбинированной иммунотерапии (ипилимумаб + ниволумаб (G1) и пембролизумаб + акситиниб (G2)) у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком, ранее перенёсших нефрэктомия

Figure 1. Comparative incidence of solitary kidney injury during 12 administrations of combination immunotherapy (ipilimumab + nivolumab (G1) and pembrolizumab + axitinib (G2)) in patients with metastatic renal cell carcinoma who previously underwent nephrectomy

При сравнении почечного повреждения между группами после каждого введения статистически значимых различий не отмечалось. Визуальное представление развития почечного повреждения представлено на рисунке 1.

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 от-

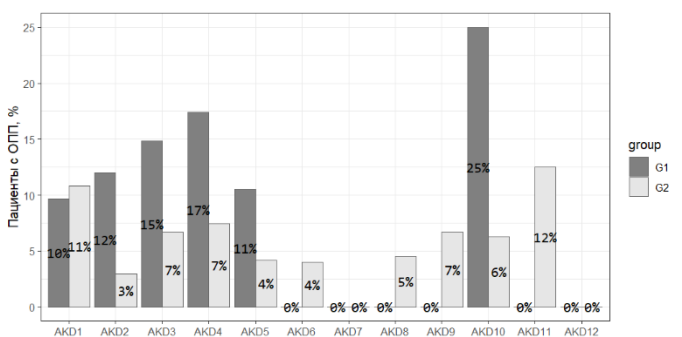


Рисунок 2. Сравнительная частота развития острого почечного повреждения на фоне 12-ти введений комбинированной иммунотерапии (ипилимумаб + ниволумаб (G1) и пембролизумаб + акситиниб (G2)) у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком, ранее перенёсших нефрэктомия

Figure 2. Comparative incidence of acute kidney injury during 12 administrations of combination immunotherapy (ipilimumab + nivolumab (G1) and pembrolizumab + axitinib (G2)) in patients with metastatic renal cell carcinoma who previously underwent nephrectomy

мечалось. Визуальное представление развития почечного повреждения представлено на рисунке 2.

На следующем этапе исследования мы сравнили динамику изменения показателей почечной функции (креатинина, мочевины и СКФ) на фоне иммунотерапии ипилимумаб + ниволумаб и пембролизумаб + акситиниб в общей выборке пациентов с метастатическим ПКР с единственной почкой. Показатели были представлены в виде разницы LS-средних значений и стандартных ошибок между пациентами, пролеченными по схеме ипилимумаб + ниволумаб и пембролизумаб + акситиниб (Δ) (табл. 2). Положительное значение Δ указывает на то, что у пациентов из группы ипилимумаб + ниволумаб данный показатель (в среднем по группе) был выше, чем у пациентов из группы пембролизумаб + акситиниб. Отрицательное значение, наоборот, показывает, что данный показатель у пациентов из группы ипилимумаб + ниволумаб (в среднем по группе) был ниже, чем у пациентов из группы пембролизумаб + акситиниб.

Таблица 2. Сравнительная динамика различий в изменении показателей почечной функции и гемоглобина на фоне комбинированной иммунотерапии после каждого введения ипилимумаба + ниволумаба и пембролизумаба + акситиниба

Table 2. Comparative dynamics of differences in changes in renal function parameters and hemoglobin during combination immunotherapy after each administration of ipilimumab + nivolumab and pembrolizumab + axitinib

№ введения препарата	Креатинин мкмоль/л	p	Мочевина ммоль/л	p	СКФ мл/мин/1,73м ²	p	Гемоглобин г/л	p
(Ипи+Ниво) – (Пембро+Акси), Δ 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	-1,6 $\pm$ 4,1	0,704
1	13,0 $\pm$ 11,3	0,253	1,6 $\pm$ 0,9	0,068	0,2 $\pm$ 3,6	0,951	-11,9 $\pm$ 4,2	0,005
2	39,8 $\pm$ 11,4	< 0,001	2,1 $\pm$ 0,9	0,019	-3,7 $\pm$ 3,6	0,306	-13,7 $\pm$ 4,2	0,001
3	43,0 $\pm$ 11,7	< 0,001	1,7 $\pm$ 0,9	0,069	-6,1 $\pm$ 3,7	0,099	-15,1 $\pm$ 4,3	< 0,001
4	31,1 $\pm$ 12,1	0,011	1,8 $\pm$ 0,9	0,054	-5,1 $\pm$ 3,7	0,177	-10,8 $\pm$ 4,4	0,014
5	25,6 $\pm$ 12,6	0,043	2,6 $\pm$ 1,0	0,009	-6,4 $\pm$ 3,9	0,097	-10,1 $\pm$ 4,5	0,026
6	20,4 $\pm$ 12,7	0,108	2,0 $\pm$ 1,0	0,041	-4,3 $\pm$ 3,9	0,271	-9,1 $\pm$ 4,5	0,046
7	24,8 $\pm$ 13,4	0,065	2,5 $\pm$ 1,1	0,021	-5,0 $\pm$ 4,0	0,218	-10,0 $\pm$ 4,7	0,034
8	23,1 $\pm$ 13,7	0,092	1,9 $\pm$ 1,1	0,092	-4,8 $\pm$ 4,1	0,238	-8,6 $\pm$ 4,7	0,072
9	28,6 $\pm$ 15,3	0,062	1,4 $\pm$ 1,2	0,277	-6,3 $\pm$ 4,4	0,158	-6,6 $\pm$ 5,1	0,193
10	33,2 $\pm$ 14,1	0,019	1,9 $\pm$ 1,1	0,095	-7,8 $\pm$ 4,2	0,061	-6,5 $\pm$ 4,8	0,176
11	29,4 $\pm$ 15,0	0,051	1,6 $\pm$ 1,2	0,198	-6,2 $\pm$ 4,4	0,159	-8,5 $\pm$ 5,1	0,092
12	22,7 $\pm$ 15,2	0,135	2,7 $\pm$ 1,2	0,032	-3,6 $\pm$ 4,4	0,414	-9,3 $\pm$ 5,1	0,072

Визуальное представление динамики изменения показателей почечной функции и гемоглобина показано на рисунке 3. Как видно из представленной таблицы 2 и рисунка 3, креатинин в среднем по выборке на протяжении иммунотерапии ипилимумабом + ниволумабом был статистически значимо выше, чем у пациентов из группы пембролизума + акситиниб ($p = 0,006$), что проявлялось более высоким подъёмом данного показателя после каждого введения. В среднем за всё время терапии креатинин в группе ипилимумаб + ниволумаб был на 23,4 мкмоль/л выше, чем в группе пембролизумаб + акситиниб. Самому высокому значению разницы креатинина между группами соответствовали показатели после 3-го введения препаратов: креатинин в группе ипилимумаб + ниволумаб был на 43,0 мкмоль/л выше, чем у пациентов в группе пембролизумаб + акситиниб ($p < 0,001$).

Аналогичная динамика была характерна и для мочевины, которая на протяжении всей иммунотерапии ипилимумабом + ниволумабом была статистически значимо выше, чем у пациентов из группы пембролизума + акситиниб ($p = 0,010$). В среднем в указанный промежуток мочевины в группе ипилимумаб + ниволумаб была на 1,7 ммоль/л выше, чем в группе пембролизумаб + акситиниб. Максимальная разница мочевины между группами отмечалась после 5-го и 12-го введения препаратов, составляя 2,6 ммоль/л и 2,7 ммоль/л соответственно ($p = 0,009$ и $p = 0,032$ соответственно).

Для СКФ, несмотря на явную тенденцию более высоких значений у пациентов из группы пембролизума + акситиниб, статистически значимых различий не отмечалось. Дополнительно была оценена сравнительная динамика гемоглобина, так как почка также играет важную роль в регуляции эритропоэза. Было установлено, что у пациентов, получающих пембролизума + акситиниб, средние значения гемоглобина на протяжении всей иммунотерапии статистически значимо выше, чем у пациентов, получающих ипилимумаб + акситиниб ($p = 0,010$). В среднем в указанный промежуток гемоглобин в группе пембролизумаб + акситиниб был на 10,0 г/л выше, чем в группе ипилимумаб + ниволумаб. Максимальная разница гемоглобина между группами отмечалась после 3-го введения препаратов, составляя 15,2 г/л ($p < 0,001$).

Обсуждение

Побочные эффекты терапии ипилимумаб + ниволумаб чаще всего связаны с иммуноопосредованным повышением активности иммунной системы организма. Среди почечных иммуноопосредованных побочных эффектов, помимо ОПП, в литературе описаны случаи острого интерстициального нефрита, острого тубулярного некроза и гломерулярных

нарушений [13]. Сообщалось, что распространённость ОПП на фоне применения ниволумаба у пациентов с другими онкологическими заболеваниями (не ПКР) составляет 2%, в то время как при комбинации с ипилимумабом повышается до 4,5% [14–16]. Тем не менее, как показали результаты работы Alejandro Meraz-Muñoz и соавт. (2020), ОПП на фоне ИКТИ может возникать гораздо чаще, достигая 16,5% случаев, в то время как у 3,9% пациентов возникала нефротоксичность, подтверждённая результатами биопсии, показавшей возникновение интерстициального нефрита (1,9%), мембранозной нефропатии (0,6%), болезнь минимальных изменений (0,6%) и тромботическую микроангиопатию (0,6%) [13].

Двойная иммунотерапия ИКТИ (ипилимумаб + ниволумаб) была одобрена в качестве первой линии терапии у пациентов с метастатическим ПКР промежуточного и неблагоприятного прогноза, которые часто переносят радикальную нефрэктомию до начала иммунотерапии. Так, по данным исследования CheckMate-214, 82% пациентов, получающих ипилимумаб + ниволумаб имели единственную почку. При этом связанные с терапией почечные побочные эффекты отмечались у 10,1% пациентов (55 из 547 пациентов), 1,3% почечных осложнений были классифицированы как осложнения 3–4 степени. Повышение уровня креатинина (любой степени по СТCAE) отмечалось у 7,3% пациентов (из них у 2,5% – 3–4 степени), в то время как ОПП – у 2,2% (из них у 33,3% – 3–4 степени). В пересчёте на общую выборку пациентов повышение креатинина 3–4 степени и ОПП 3–4 степени отмечалось в 0,2% и 0,7% случаев [8]. Из 436 пациентов с иммуноопосредованными побочными эффектами терапии ипилимумаб + ниволумаб (включая кожные, гастроинтестинальные, лёгочные и почечные) 35% требовали назначения высоких доз глюкокортикостероидов (40 мг и выше преднизолона в сутки) [17]. В рамках настоящей работы на фоне комбинированной иммунотерапии ОПП развивалась максимально у 25% пациентов после 10-го введения препаратов. Дополнительно нами было показано, что на фоне введения ипилимумаба + ниволумаба у пациентов в среднем по выборке отмечается повышение уровня креатинина и мочевины, что указывает на усиление повреждения единственной почки.

Побочные эффекты комбинированной иммунотаргетной терапии, включающей ингибитор PD-1 пембролизумаб и ингибитор тирозинкиназы VEGF акситиниб, связаны как с активацией собственной иммунной системы, так и с опосредованными эффектами блокады VEGF. Так, в физиологических условиях VEGF-сигнализинг ингибирует продукцию мощного эндогенного вазоконстриктора, эндотелина-1 (ET-1), стимулирует выработку вазодилататора NO и про-

статина [18, 19]. В результате, на фоне назначения акситиниба, повышается системная вазоконстрикция, что приводит к развитию артериальной гипертензии, которая, как наиболее частый побочный эффект анти-VEGF терапии, сама по себе, может ухудшать состояние почечной функции. Помимо этого, ингибирование сигналинга VEGF в эндотелиальных клетках клубочка предотвращает их пролиферацию, приводя к истончению гломерулярных капилляров, что ещё более способствует вазоконстрикции в ответ на снижение концентрации натрия с последующим выбросом ангиотензина II [19].

Учитывая такое влияние ИКТИ и анти-VEGF-терапии, почечные осложнения выявлялись также и в исследовании KEYNOTE-426, доказавшем возможность успешного использования комбинированной иммунотаргетной терапии (пембролизумаб + акситиниб) у пациентов с метастатическим ПКР [9]. Было показано, что на фоне лечения пембролизумабом + акситинибом в 17,5% случаев (75 из 429 пациентов) отмечалась протеинурия любой степени тяжести по СТСАЕ, из них у 16% – 3 степени тяжести и выше (или 2,8% от общей выборки пациентов – 12 из 429). У 11,2% пациентов (48 из 429) отмечалось повышение креатинина любой степени тяжести по СТСАЕ, из них у 4,2% – 3 степени тяжести и выше (или 0,5% от общей выборки пациентов – 2 из 429). У 1,4% общей выборки (6 из 429 пациентов) описано развитие нефрита любой степени тяжести по СТСАЕ, из них в 16,7% случаев – 3 степени тяжести и выше (или 0,2% от общей выборки пациентов – 1 из 429). При этом ни в одном случае не было описано развития ОПП. Следует отметить, что в 82,6% случаев пациентам, получающим пембролизумаб + акситиниб, до начала иммунотаргетной терапии выполнялась радикальная нефрэктомия [9]. В рамках настоящего исследования радикальная нефрэктомия до назначения пембролизумаба + акситиниба выполнялась всем пациентам, что, тем самым, заранее компрометировало почечную функцию. Нами было показано, что ОПП после 1-го введения препаратов отмечалась у 11% пациентов, достигая максимальных значений после 11-го введения (12%). Однако при этом, в среднем по выборке, повышения креатинина и мочевины, как основных показателей почечной функции, не возникало, что, тем самым, позволило сделать вывод о безопасности комбинированной иммунотаргетной терапии пембролизумабом + акситинибом в отношении дальнейшего ухудшения функции единственной почки.

Согласно данным нескольких систематических обзоров и мета-анализов, в которых проводится оценка отдельных клинических исследований, посвящённых эффективности и безопасности различных вариантов иммунотерапии и иммунотаргетной терапии, отмечается, что схема ипилимумаб + ниво-

лумаб характеризуется меньшей частотой побочных эффектов 3 степени и выше по сравнению с терапией пембролизумаб + акситиниб [20–23]. Тем не менее, как отмечалось в систематическом обзоре и мета-анализе Fahad Qahal и соавт. (2021), ипилимумаб + ниволумаб обладают наибольшей частотой иммуноопосредованных побочных эффектов [23]. В последнем мета-анализе Xiangyu Chen и соавт., опубликованном в феврале 2024 года, было показано, что суммарные побочные эффекты у пациентов, получающих ипилимумаб + ниволумаб и пембролизумаб + акситиниб, сопоставимы при более высокой эффективности последней схемы [6]. Однако следует отметить, что все проводимые в систематических обзорах и мета-анализах сравнения являются непрямыми и основаны на данных, полученных в различных исследованиях, в то время как прямое сравнение двух вариантов терапии (ипилимумаб + ниволумаб и пембролизумаб + акситиниб) в одной работе отсутствует.

Крупнейшее исследование, посвящённое прямому сравнению двух режимов комбинированной иммунотерапии и иммунотаргетной терапии, носило ретроспективный характер и было выполнено Neil J. Shah и соавт. (2023). Исследование включало более 1,5 тысяч человек с метастатическим ПКР. Отмечалось, что при исходно сопоставимых клинических показателях пациенты дольше находились на терапии пембролизумабом + акситинибом по сравнению с пациентами, получающими лечение по схеме ипилимумаб + ниволумаб (16,4 месяца и 8,3 месяца соответственно). Это могло указывать, с одной стороны, на большую эффективность терапии пембролизумабом + акситинибом, а с другой стороны, на лучшую переносимость данной схемы пациентами, однако сравнительной оценки безопасности в исследовании не проводилось [24].

Единственным исследованием, в котором выполнялось прямое сравнение профиля эффективности и безопасности между комбинированной иммунотерапией (ипилимумаб + ниволумаб) и иммунотаргетной терапией, является работа Hiroki Ishihara с соавт. (2024), включающая 175 пациентов с метастатическим ПКР, ранее не переносившими радикальную нефрэктомию (критерий исключения). При этом только 25% из группы иммунотаргетной терапии получали пембролизумаб + акситиниб, в то время как у остальных пациентов использовались другие комбинации ИКТИ и ингибиторов тирозинкиназ. Исследователи показали, что суммарно побочные эффекты любой степени тяжести развиваются у 100% и 80,5% пациентов в группах комбинированной иммунотаргетной терапии и иммунотерапии соответственно ($p = 0,0001$). При этом отмечалось, что осложнения 3 степени и выше в изучаемых группах статистически значимо не отличались

(46,2% и 53,9% соответственно, $p = 0,336$). Одновременно, пациенты из группы ипилимумаб + ниволумаб более чем в 2 раза чаще требовали назначения глюкокортикостероидов по сравнению с пациентами на иммунотаргетной терапии (43,3% и 20,3% соответственно, $p = 0,001$) [25]. Сравнительного анализа почечного повреждения на фоне терапии исследователями не проводилось. Такой анализ был сделан в рамках настоящего исследования. Нами было показано, что, несмотря на отсутствие статистически значимых различий в развитии почечного повреждения и ОПП между пациентами, получающими ипилимумаб + ниволумаб и пембролизумаб + акситиниб, в первой группе отмечалась отчётливая тенденция более частого возникновения данных осложнений, которые достигали максимальных значений после 11-го и 10-го введения препаратов (36% и 25% соответственно). В группе пембролизумаб + акситиниб почечное повреждение и ОПП имели максимальную распространённость после 5-го и 11-го введения препаратов (29% и 12% соответственно). Тем не менее, нами было показано, что на фоне терапии ипилимумабом + ниволумабом отмечается более выраженное ухудшение показателей почечной функции по сравнению с терапией пембролизумабом + акситинибом при исходно сопоставимых показателях. Так, за время терапии средние значения креатинина в

группе ипилимумаб + ниволумаб были на 23,4 мкмоль/л выше, чем в группе пембролизумабом + акситиниб ($p = 0,006$). Показатели мочевины за всё время терапии в группе ипилимумаб + ниволумаб были также на 1,7 ммоль/л выше ($p = 0,010$), чем в группе пембролизумабом + акситиниб, что указывало на более выраженное повреждение почечной паренхимы на фоне комбинированной иммунотерапии ипилимумаб + ниволумаб, которая, на основании полученных нами данных, является менее безопасной для пациентов с метастатическим ПКР и единственной почкой.

Заключение

На фоне комбинированной иммунотерапии ипилимумабом + ниволумабом при метастатическом ПКР у пациентов с единственной почкой отмечается более выраженное ухудшение показателей почечной функции (креатинина и мочевины) по сравнению с комбинированной иммунотаргетной терапией пембролизумабом + акситинибом. Тем самым, полученные нами данные показывают, что схема пембролизумаб + акситиниб для данной категории пациентов является наиболее безопасной с точки зрения дальнейшего повреждения единственной почки и может быть рекомендована в качестве первой линии терапии.

Литература [References]

- 1 Cancer Today. <https://gco.iarc.fr/today/home>
- 2 Gupta K., Miller J.D., Li J.Z., et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer treatment reviews. Netherlands*. 2008;34(3):193-205.
- 3 Pal S., Gong J., Mhatre S.K., et al. Real-world treatment patterns and adverse events in metastatic renal cell carcinoma from a large US claims database. *BMC cancer. England*. 2019;19(1):548.
- 4 Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Москва, 2024:262. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care for the population of Russia in 2023. Moscow, 2024:262. (In Russ.).
- 5 Fisher R., Gore M., Larkin J. Current and future systemic treatments for renal cell carcinoma. *Seminars in cancer biology. England*. 2013;23(1):38-45.
- 6 Chen X., Xu Z., Wu C., et al. Efficacy and toxicity of immune checkpoint inhibitors combination therapy for advanced renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in immunology*. 2024;15:1255577.
- 7 Zhuang T.Z., Case K., Olsen T.A., et al. Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma in the Era of Immune Checkpoint Inhibitors: Therapies and Ongoing Trials. *Cancers*. 2022;14(12).
- 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. *The Lancet. Oncology*. 2019;20(10):1370-1385.
- 9 Rini B.I., Plimack E.R., Stus V., et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2019;380(12):1116-1127.
- 10 Borchellini D., Maillet D. Clinical activity of immunotherapy-based combination first-line therapies for metastatic renal cell carcinoma: the right treatment for the right patient. *Bulletin du cancer*. 2022;109(2S):2S4-2S18.
- 11 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 international*. 2024;105(4):684-701.
- 12 Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-612.
- 13 Meraz-Muñoz A., Amir E., Ng P., et al. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: incidence, risk factors and outcomes. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2020;8(1).
- 14 Weber J.S., Hodi F.S., Wolchok J.D., et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(7):785-792.
- 15 Abdel-Wahab N., Shah M., Suarez-Almazor M.E. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade in Patients with Cancer: A Systematic Review of Case Reports. *PloS one. United States*. 2016;11(7):e0160221.
- 16 Weber J., Mandala M., Del Vecchio M., et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2017; 377(19):1824-1835.

- 17 Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2018;378(14):1277-1290.
- 18 Dalbeni A., Ciccarese C., Bevilacqua M., et al. Effects of Antiangiogenetic Drugs on Microcirculation and Macrocirculation in Patients with Advanced-Stage Renal Cancer. *Cancers*. 2018;11(1).
- 19 Du Y.-X., Li X., Ji S.-W., et al. Hypertension toxicity of VEGFR-TKIs in cancer treatment: incidence, mechanisms, and management strategies. *Archives of toxicology*. 2025;99(1):67-81.
- 20 McGregor B., Geynisman D.M., Burotto M., et al. Grade 3/4 Adverse Event Costs of Immuno-oncology Combination Therapies for Previously Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma. *The oncologist*. 2023;28(1):72-79.
- 21 Nocera L., Karakiewicz P.I., Wenzel M., et al. Clinical Outcomes and Adverse Events after First-Line Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *The Journal of urology*. 2022;207(1):16-24.
- 22 Chen Y.-W., Rini B.I. Approaches to First-Line Therapy for Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Current oncology reports*. 2022;24(6):695-702.
- 23 Quhal F., Mori K., Remzi M., et al. Adverse events of systemic immune-based combination therapies in the first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis. *Current opinion in urology*. 2021;31(4):332-339.
- 24 Shah N.J., Sura S.D., Shinde R., et al. Real-world Treatment Patterns and Clinical Outcomes for Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Current Treatment Era. *European urology open science*. 2023;49:110-118.
- 25 Ishihara H., Omae K., Nemoto Y., et al. First-line dual immune checkpoint inhibitor therapies versus combination therapies comprising immune checkpoint inhibitors and tyrosine kinase inhibitors for advanced renal cell carcinoma: a comparative analysis of the effectiveness using real-world data. *International journal of clinical oncology*. 2024;29(4):473-480.

Авторская справка

Титов Константин Сергеевич

Д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики имени акад. В.П. Харченко Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

ORCID 0000-0003-4460-9136

SPIN-код: 7795-6512 AuthorID: 921470

Вклад автора: разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Епифанова Майя Владимировна

Д-р мед. наук, профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

ORCID 0000-0002-8398-7255

SPIN-код: 2290-9592, AuthorID: 650295

Вклад автора: разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Алимов Артемий Андреевич

Аспирант кафедры онкологии и рентгенодиагностики имени акад. В.П. Харченко, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; врач-онколог, Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина.

ORCID 0009-0003-4479-683X

SPIN-код: 7957-6484 AuthorID: 1186684

Вклад автора: сбор клинического материала, анализ и интерпретация результатов обследования, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Нестерова Ольга Юрьевна

Канд. мед. наук, научный сотрудник отдела урологии и андрологии Университетской клиники, старший преподаватель кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова.

ORCID 0000-0003-3355-4547

SPIN-код: 9662-7522, AuthorID: 1111567

Вклад автора: сбор клинического материала, анализ и интерпретация результатов обследования, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Шутов Евгений Викторович

Д-р мед. наук, профессор, руководитель Межклубного нефрологического центра, Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина; заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования.

ORCID 0000-0002-1213-8600

Вклад автора: разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Author's reference

Konstantin S. Titov

Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S.P. Botkin; Professor, Department of Oncology and Roentgenology named after Academician V.P. Kharchenko, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.

ORCID 0000-0003-4460-9136

SPIN-code: 7795-6512 AuthorID: 921470

Author's contribution: development of study design, verification of critical content, approval of manuscript for publication.

Mayya V. Epifanova

Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Urology and Operative Nephrology with a Course in Oncourology, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.

ORCID 0000-0002-8398-7255 SPIN: 2290-9592, AuthorID: 650295

Author contribution: study design, review of critical content, approval of the manuscript for publication.

Artemiy A. Alimov

Postgraduate student, Department of Oncology and Roentgenology named after academician V.P. Kharchenko, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; oncologist, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S.P. Botkin.

ORCID 0009-0003-4479-683X

SPIN: 7957-6484 AuthorID: 1186684

Author contribution: collection of clinical material, analysis and interpretation of examination results, statistical processing of data, writing the manuscript, review of publications on the topic of the article.

OI'ga Yu. Nesterova

Cand. Sci. (Med.), research associate, Department of Urology and Andrology, University Clinic, senior lecturer, Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University.

ORCID 0000-0003-3355-4547

SPIN-code: 9662-7522, AuthorID: 1111567

Author's contribution: collection of clinical material, analysis and interpretation of examination results, statistical data processing, writing the manuscript, review of publications on the topic of the article.

Evgeniy V. Shutov

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Interdistrict Nephrology Center, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center; Head of the Department of Nephrology and Hemodialysis, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

ORCID 0000-0002-1213-8600

Author contribution: study design development, critical content review, manuscript approval for publication.

Лебедев Сергей Сергеевич

Д-р мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник, заместитель главного врача по онкологии, Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина; профессор кафедры хирургии хирургического факультета, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования. ORCID 0000-0001-5366-1281

Вклад автора: разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Запиров Гаджимурад Магомедович

Канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии и рентгенорадиологии имени акад. В.П. Харченко Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы. ORCID 0000-0003-2347-4615

Вклад автора: сбор клинического материала, анализ и интерпретация результатов обследования, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Sergey S. Lebedev

Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher, Deputy Chief Physician for Oncology, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S.P. Botkin; Professor of the Department of Surgery, Faculty of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

ORCID 0000-0001-5366-1281

Author contribution: study design development, critical content review, manuscript approval for publication.

Gadzhimurad M. Zapirov

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Oncology and Roentgenology named after Academician V.P. Kharchenko, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.

ORCID 0000-0003-2347-4615

Author's contribution: collection of clinical material, analysis and interpretation of examination results, statistical processing of data, writing of the manuscript, review of publications on the topic of the article.