

Исаметов Давран Рашитович,
Онколог-химиотерапевт высшей квалификационной категории,
интервенционный хирург, магистр организации здравоохранения,
заведующий отделением химиотерапии и эндоваскулярной онкологии,
ассистент кафедры онкологии и травматологии Южно-Казахстанской
Медицинской Академии, ГОЦ УЗ г. Шымкент, Республика Казахстан

Абдрахманов Рамиль Зуфарович,
к.м.н., онколог-химиотерапевт высшей категории, руководитель центра
химиотерапии, председатель химиотерапевтического совета
КазНИИО и Р, г. Алматы, Республика Казахстан

Смагулова Калдыгул Кабаковна,
Онколог-химиотерапевт высшей квалификационной категории,
к.м.н., заведующая отделением дневного стационара химиотерапии,
КазНИИО и Р, г. Алматы, Республика Казахстан.

**ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНАЦИИ ИНГИБИТОРОВ
ТИРОЗИНКИНАЗ И ИММУНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ
РЕЦИДИВНОЙ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЫ ПОЧКИ
С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА
POSSIBILITIES OF A COMBINATION OF TYROSINE KINASE INHIBITORS
AND IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF RECURRENT RENAL
CELL CARCINOMA OF THE KIDNEY WITH METASTATIC BRAIN DAMAGE**

Аннотация: Злокачественные новообразования мочеполовой системы занимают 12-14 место в мире в структуре онкозаболеваемости. В последние годы отмечен рост количество вновь выявленных больных во всем мире, также и в странах Центральной Европы и Азии [1,2]. Вместе с тем, необходимо отметить развитие и внедрение в рутинную диагностическую практику и новых технологий (КТ,МРТ, ПЭТ/КТ), которые в значительной степени улучшает качество и количество выявляемости онкопатологии среди населения. Особенно это актуально, когда новообразование в паренхиме почек являет собой случайную находку, без признаков манифестации, улучшая тем самым раннюю диагностику и предикторы ранней стадии заболевания [4].

В настоящее время, хирургическое лечение все еще остается основным методом лечения данной патологии [5,6]. И в этом ключе претерпело лишь модернизацию уже существующих оперативных методик и их различные модификации. Тем не менее в клинической практике достаточно распространены случаи так называемой «продвинутой» стадии заболевания, когда оперативное лечение ограничивается лишь гистологической верификацией клинического диагноза. Отдельно стоит упомянуть об рецидивных клинических случаях с поражением паренхиматочных органов и интракраниальными метастазами в головной мозг. В целом частота рецидивов по данным различных авторов варьирует в пределах 2,9-11% случаев и возможность повторных оперативных вмешательств весьма ограничены [3,6].

В этой связи остро возрастает вопрос а лекарственной терапии, о ее лечебно-клинической и фармакоэкономической эффективности.

Современная лекарственная терапия карциномы почки представлена лишь таргетными агентами (препараты различных групп ингибиторов тирозинкиназ), в виду доказанной неэффективности цитостатиков, иммунопрепаратов первого поколения (интерферон).



Обширная группа ингибиторов тирозинкиназ демонстрируют различную общую выживаемость, медиану продолжительности жизни, бессобытийную выживаемость, а также частоту общего ответа.

Abstract: Malignant neoplasms of the genitourinary system occupy 12-14th place in the world in the structure of cancer incidence. In recent years, there has been an increase in the number of newly diagnosed patients throughout the world, also in the countries of Central Europe and Asia [1,2]. At the same time, it is necessary to note the development and introduction into routine diagnostic practice of new technologies (CT, MRI, PET/CT), which significantly improve the quality and quantity of detection of oncopathology among the population. This is especially true when a neoplasm in the renal parenchyma is an accidental finding, without signs of manifestation, thereby improving early diagnosis and predictors of the early stage of the disease [4].

Currently, surgical treatment is still the main treatment method for this pathology [5,6]. And in this vein, it has undergone only a modernization of existing operational techniques and their various modifications. Nevertheless, in clinical practice, cases of the so-called "advanced" stage of the disease are quite common, when surgical treatment is limited only to histological verification of the clinical diagnosis. Separately, it is worth mentioning recurrent clinical cases with damage to parenchymal organs and intracranial metastases to the brain. In general, the relapse rate according to various authors varies between 2.9-11% of cases and the possibility of repeated surgical interventions is very limited [3,6].

In this regard, the question of drug therapy, its therapeutic, clinical and pharmacoeconomic effectiveness is becoming increasingly acute.

Modern drug therapy for kidney carcinoma is represented only by targeted agents (drugs of various groups of tyrosine kinase inhibitors), due to the proven ineffectiveness of cytostatics and first-generation immunodrugs (interferon).

A broad group of tyrosine kinase inhibitors demonstrate varying overall survival, median survival, event-free survival, and overall response rates.

Ключевые слова: ингибиторы тирозинкиназ, иммунотерапия, рецидив почечноклеточной карциномы с мтс поражением в головной мозг.

Keywords: tyrosine kinase inhibitors, immunotherapy, relapse of renal cell carcinoma with MTS lesions in the brain.

Цель исследования: оценить непосредственные результаты комбинированной терапии ингибиторами тирозинкиназ и иммунотерапии при рецидивной почечноклеточной карциноме.

Материалы и методы: Нами изучены непосредственные и отдаленные результаты пролеченных случаев рецидивных почечно-клеточных карцином в Республике Казахстан.

Всего в периоде с 2023-2024г взяты на лечение по поводу рецидивного процесса с почечноклеточной карциномой 22 больных, где была применена вышеуказанная комбинация. Все пациенты были ранжированы по гендерному принципу, морфологическим типом опухоли и характером метастатического рецидивного опухолевого процесса: число мужчин и женщин составило 13 (59,01%) и 9 (40,9%) соответственно. У всех больных имелось гистологически верифицированный рецидив при поражении паренхиматозных органов и радиологическое подтверждение при интракраниальном метастатическом поражении. 5 случаев рецидивного процесса приходилось на метастатическое поражение головного мозга с выраженным перифокальным отеком что составило 22,73% от общего числа больных и 17 случаев приходилось на мтс поражение паренхимы легких, печени и костях скелета что составило 77,27%. Всем пациентам применена стандартная терапевтическая доза ингибитора тирозинкиназ Акситиниб 5 мг в 2 приема per os непрерывно и Пембролизумаб 200 мг в/в кап. с интервалом 1 раз в 21 день. Соматический статус больных на момент начала лечения



соответствовал ECOG 0-2 балла, Карновского 80%. У пациентов с метастатическим поражением костей скелета была применена Золедроновая кислота также в стандартной терапевтической дозе с соблюдением межкурсового интервала в срок. Период наблюдения составил 1,2 года.

Результаты и обсуждение: По данным проведенных контрольных обследований во всех пяти случаях интракраниального опухолевого поражения после проведенного лечения к шестому курсу терапии отмечалась радиологически подтвержденная полная резорбция мтс очага максимальный размер которого по критериям RESICT был равен 4,0 см в наибольшем измерении. Из 17 оставшихся больных у 6 больных также отмечена полная резорбция опухоли что составило 27,2%, у 8 пациентов отмечена стабилизация процесса что составило 63,3% и 1 пациента отмечалось непереносимая токсичность препарата, у двоих пациентов отмечена отрицательная динамика с ПЭТ/КТ подтверждением в виде появления очагов de novo, что составило 9,09% случаев соответственно.

Среди побочных явления можем отметить транзиторное повышение уровня трансаминаз с максимальным размахом подъема до 200 Ед/л, со стороны сердечно -сосудистой системы повышение уровня АД до 220 диастолического и до 120 диастолического значений практически в 50% случаев. Являющейся косвенным признаком эффективности таргетной терапии- уртикарная сыпь, отмечалась лишь в 30% случаев наблюдаемых нами больных.

Нами описаны несколько случаев полной резорбции метастатического поражения головного мозга с полной резорбцией опухолевых масс на фоне спецлечения.

Из анамнеза пациента: радикальная нефрэктомия в сентябре 2023г. Послеоперационное гистологическое заключение- почечноклеточная карцинома (светлоклеточный вариант). Рецидив заболевания с мтс поражением структур левого полушария в январе 2024г. Начата иммунотаргетная терапия по упомянутой в статье схеме.

Ниже приведены случаи радиологического подтверждения процесса.

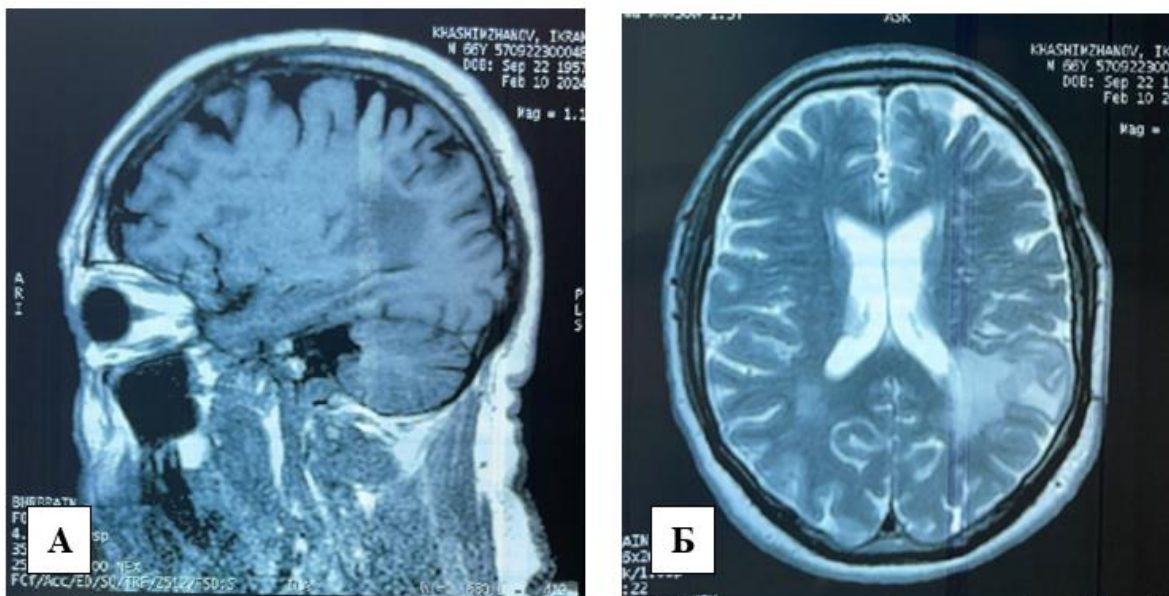


Рис. 1 – КТ сканограмма головного мозга. Картина метастатического поражения левого полушария головного мозга с перифокальным отеком стромы. На момент начала терапии.
А) Сагиттальный срез. Б) Аксиальный срез.



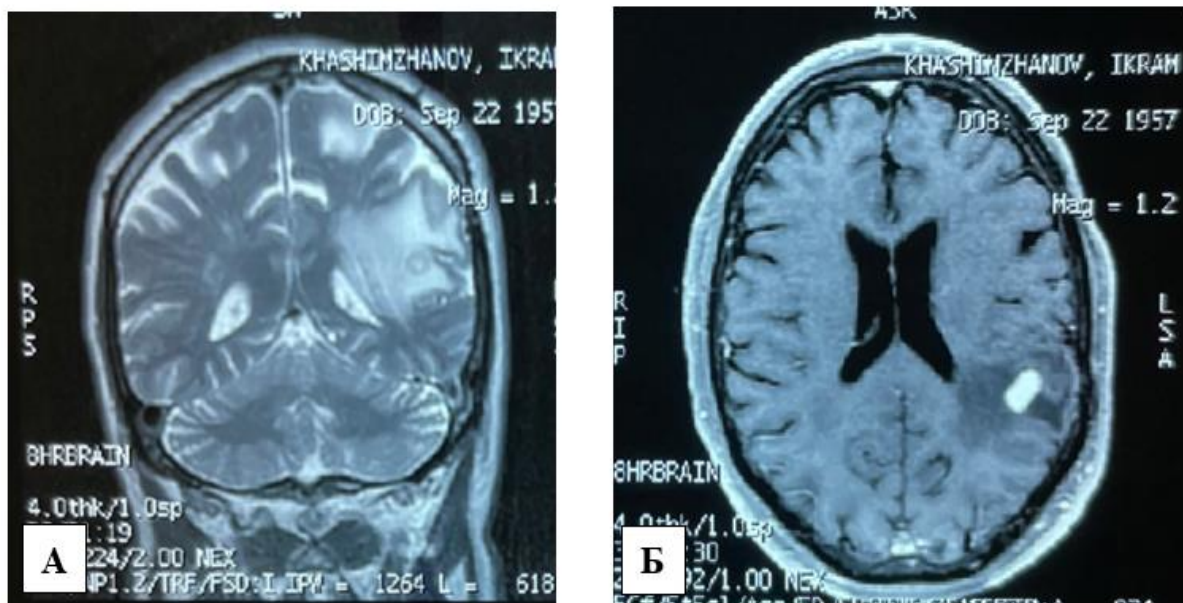


Рис. 2 – КТ сканограмма головного мозга. Картина метастатического поражения левого полушария головного мозга с перифокальным отеком стромы. На момент начала терапии.
А) Коронарный срез. Б) Аксиальный срез.

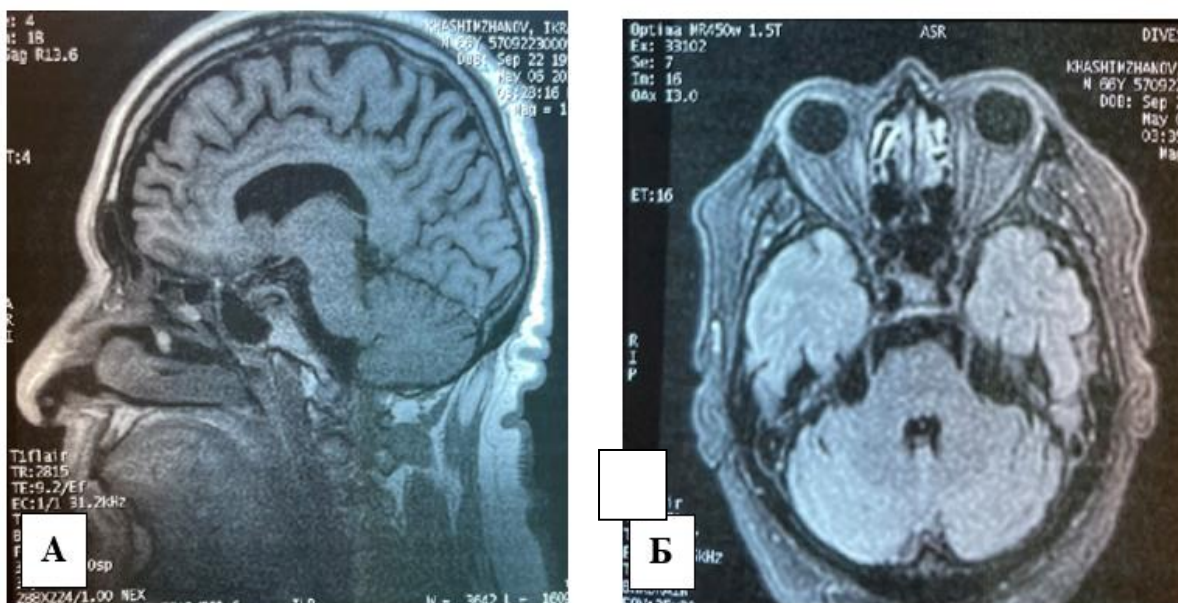


Рис. 3 – КТ сканограмма головного мозга.
Картина полной резорбции опухолевого процесса через 4 месяца от начала лечения.
А) Сагитальный срез. Б) Аксиальный срез.



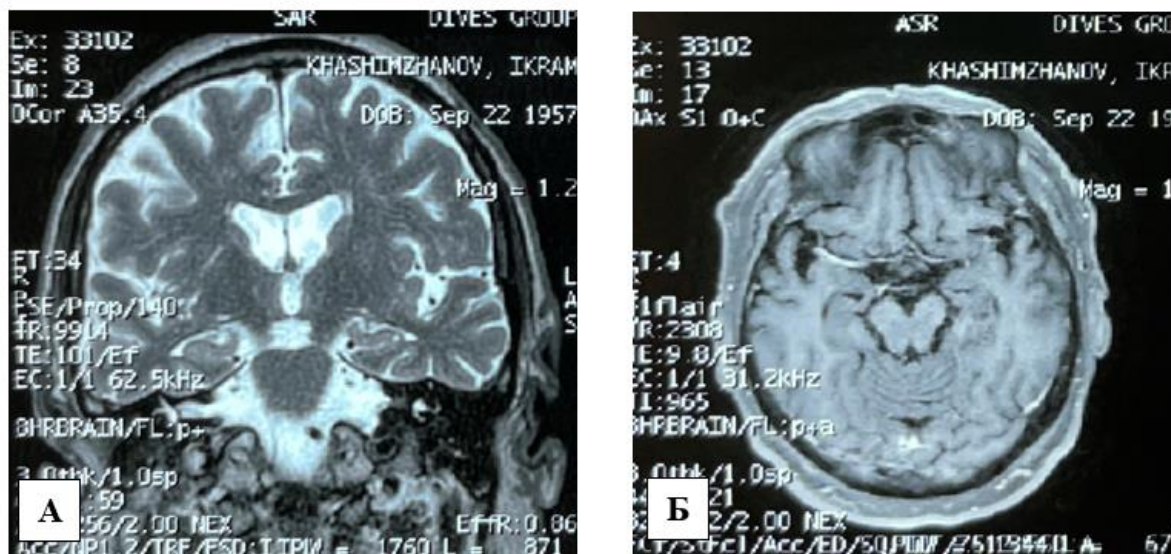


Рис. 4 – КТ сканограмма головного мозга.

Картина полной резорбции опухолевого процесса через 4 месяца от начала лечения.

А) Коронарный срез. Б) Аксиальный срез.

Выводы: Таким образом, комбинация ингибиторов тирозинкиназ в сочетании с иммунотерапией имеет статистически значимое воздействие на опухолевый процесс и не разница в предикторных показателях с приводимыми данными клинических исследований в реальной клинической практике.

Список литературы:

1. «Злокачественные новообразования в России в 2021г». (заболеваемость и смертность). Под редакцией А.Д.Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзодовой. Москва 2022г. Стр.15.
2. «Онкологическая помощь в Республике Казахстан за 2023г». «Казахстанский фармацевтический вестник». Кайдарова Д.Р. 2024г. Стр1.
3. «Онкоурология». Гулиев Б.Г. Рецидив рака почки: предикторы и результаты повторной парциальной нефрэктомии (обзор литературы). 2023;19 (1):141-150. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-1-141-150>
4. «Креативная хирургия и онкология» Серегин А.А., Серегин А.В., Колонтарев К.Б., Лоран О.Б. Влияние хирургического края и патологической стадии опухоли на развитие рецидива опухоли после открытой резекции почки. 2024;14 (1):13-19. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-13-19>
5. Cohen H.T., McGovern F.J. Renal-cell carcinoma. NEJM 2005;353 (23):2477–90.
6. Flannery T., Kano H., Niranjan A. et al. Gamma knife radiosurgery as a therapeutic strategy for intracranial sarcomatous metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76 (2):513–9.

