

ОСЛОЖНЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТЯХ И ЛИМФОУЗЛАХ

Ш. Ш. Шаханова¹, Н. М. Рахимов¹, Б. С. Эсанкулова¹, Ф. Т. Корабоев², А. А. Хакимов²

¹Самаркандский государственный медицинский институт, Самарканд,

²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: акситиниб, деносумаб, метастаз в лимфатические узлы, костные метастазы, рак почки, лимфоангиогенез.

Таянч сўзлар: акситиниб, деносумаб, суякларга метастаз, лимфа тугунларига метастаз, буйрак саратони, лимфоангиогенез.

Key words: axitinib, denosumab, bone metastasis, lymph node metastasis, kidney cancer, lymphoangiogenesis.

В статье приведены результаты лечения больных диссеминированным почечно-клеточным раком, получавших адъювантную таргетную терапию препаратами группы блокаторов ангиогенеза и антитела человека к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κВ (RANKL). В ходе лечения в группе благоприятного и промежуточного прогноза (46 пациентов, имеющих метастазы в регионарные лимфатические узлы и кости скелета) изучены осложнения лечения. Проанализированы осложнения, связанные с применением блокаторов ангиогенеза и ингибиторов RANKL. Основными нежелательными явлениями, развившимися на фоне терапии акситинибом, были слабость, артериальная гипертония, диарея, гипотиреоз. Результаты лечения позволяют рекомендовать применение акситиниба и деносумаба для лечения больных при метастазах в лимфатические узлы и кости скелета раком почки, подчеркивается необходимость своевременной профилактики осложнений данного лечения.

СУЯК ВА ЛИМФА ТУГУНЛАРИГА МЕТАСТАЗЛАНГАН БУЙРАК-ХУЖАЙРАЛИ САРАТОНИНИ ТАРГЕТ ТЕРАПИЯДАН КЕЙИНГИ АСОРАТЛАРИ

Ш. Ш. Шаханова¹, Н. М. Рахимов¹, Б. С. Эсанкулова¹, Ф. Т. Корабоев², А. А. Хакимов²

¹Самарканд давлат тиббиёт институти, Самарканд,

²Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази, Тошкент, Ўзбекистон

Мақолада RANK ингибитори ва ангиогенез блокатор гуруҳига кирувчи дори воситалари билан маҳаллий тарқалган буйрак саратони билан оғриган беморларда адъювант таргет терапия ўтказилганда олинган натижалар келтирилган. Регионар лимфа тугунларига суякларга метастаз берган буйрак хужайрали саратон билан касалланган 46 беморда таргет терапия асоратлари ўрганилди. Акситиниб ва деносумаб билан даволанганда қуйидаги ножўя таъсирлари аниқланди: ҳолсизлик, қон босимини ошиши ёки гипертония касаллагини зўрайиши, диарея ёки гипотиреоз. Олинган натижаларга кўра буйрак саратонининг лимфа тугунларига ва суякларга метастазланган беморларга акситиниб ва деносумабни қўллашни тавсия этамиз, шу билан биргаликда даволашда асоратларини профилактикасига алоҳида урғу берилган.

COMPLICATIONS OF RENAL CELL CARCINOMA WITH METASTASIS TO BONE AND LYMPH NODES AFTER TARGETED THERAPY

Sh. Sh. Shakhanova¹, N. M. Rakhimov¹, B. S. Esankulova¹, F. T. Koraboev², A. A. Khakimov²

¹Samarkand state medical institute, Samarkand,

²Republican specialized scientific and practical medical center of oncology and radiology, Tashkent, Uzbekistan

The article presents the results obtained during adjuvant targeted therapy in patients with locally advanced renal cell carcinoma with drugs belonging to the group of RANKL inhibitors and angiogenesis blockers. Complications of targeted therapy were studied in 46 patients with renal cell carcinoma who metastasized to bone in regional lymph nodes. The following side effects have been reported during treatment with axitinib and denosumab: weakness, increased blood pressure or exacerbation of hypertension, diarrhea, or hypothyroidism. Based on the results obtained, we recommend the use of axitinib and denosumab in patients with metastasis to the lymph nodes and bones of renal cancer, with particular emphasis on the prevention of complications in treatment.

Введение. В настоящее время под лимфангиогенезом подразумевается процесс образования новых лимфатических сосудов, который происходит в нормальных и патологически измененных тканях и органах под воздействием паракринных регуляторов.[2] У взрослых людей лимфангиогенез осуществляется за счет формирования отростков уже имеющих лимфатических сосудов. При этом реализация лимфангиогенеза не зависит от обра-

зования новых кровеносных сосудов. Феномен метастазирования опухолевых клеток (ОК) по лимфатическим сосудам известен давно, но многие аспекты, касающиеся механизмов попадания ОК внутрь сосудов, миграции с лимфотоком и пролиферации в лимфатическом узле, до недавнего времени оставались неизвестными [4,6]. Процесс лимфангиогенеза имеет решающее значение для инициации лимфогенного метастазирования. Однако мишени таргетных препаратов неспецифичны. Они определяются в нормальных клетках и тканях организма, обеспечивая их физиологические функции (рост, дифференцировку, репарацию и т.д.). Таким образом, токсический спектр целенаправленной терапии определяется механизмом действия и распределением препарата в организме, дозой и длительностью его применения, а также временем полужизни лекарственного средства [1,7]. В этой связи побочные реакции при применении ингибиторов тирозинкиназ могут наблюдаться со стороны:

- сердечно-сосудистой системы: изменение артериального давления, тромбозы, нарушения, выявленные на ЭКГ, аритмии, мио- или перикардиты, инфаркт миокарда, кардиомиопатия, сердечная недостаточность (чаще левожелудочковая);
- дыхательной системы: двусторонние инфильтраты в легких, интерстициальный пневмонит, облитерирующий бронхиолит;
- мочевыделительной системы: протеинурия, микроангиопатия, нефротический синдром, почечная недостаточность;
- желудочно-кишечного тракта: диарея, мукозиты, перфорации, фистулы;
- центральной нервной системы: синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии;
- эндокринных желез: гипопаратиреоидизм;
- костного мозга;
- кожи: ладонно-подошвенный синдром, сыпь [1,3].

Именно поэтому раннее, и особенно отсроченное (на фоне длительного приема препарата), развитие осложнений оказывает огромное влияние на возможность дальнейшего проведения таргетной терапии и ее эффективность.

Цель: оценить переносимость акситиниба и деносумаба путем изучения развития осложнений при лечении светлоклеточного рака почки с метастазами в лимфатические узлы и кости с определением наиболее эффективных методов профилактики.

Материалы и методы: В Республиканском специализированном центре онкологии и радиологии и Самаркандского его филиале с 2017-2020гг. было проведено лечение 46 больных с диссеминированным почечно-клеточным раком, с хорошим и промежуточным прогнозом по шкале MSKCC с нефрэктомией в анамнезе, которые получали акситиниб в качестве лекарственной терапии 2 линии. Мужчин было 27 (58,7%), женщин 19 (41,3%), соотношение мужчин/женщин было 1,4:1. Средний возраст $59 \pm 2,3$ лет. У 33 (71,3%) больных распространенный процесс в кости был выявлен до хирургического этапа лечения, у 13 (28,7%) метастазы в лимфоузлах определены интраоперационно. В связи с чем операция носила паллиативный характер.

Акситиниб назначался по стандартной схеме – 5 мг 2 раза в сутки, ежедневно. Деносумаб по схеме 60 мг подкожно 1 раз каждую неделю в течение 1 месяца, после по 120 мг каждые 28 дней. Прием препарата прекращался в случае подтвержденного прогрессирования заболевания, развития выраженных побочных эффектов или по желанию пациента. Состояние больных отслеживалось каждые 30 дней. Собирались информация о нежелательных явлениях, проводились лабораторные исследования: биохимический анализ крови (глюкоза, билирубин общий, щелочная фосфатаза, аланин- и аспартатаминотрансфераза, мочевины, креатинин), коагулограмма, гормоны щитовидной железы, общий анализ мочи.

Один раз в 6 месяцев выполнялась компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза с болюсным усилением; один раз в 6 месяцев – остеосцинтиграфия; по показаниям – электрокардиография; при наличии клинических проявлений – компьютерная томография головного мозга.

Показанием к таргетной терапии являлось диссеминированный характер процесса, а

также неэффективность 1-ой линии таргетной терапии (сунитиниб и/или пазопаниб с бифосфонатами). Был проведен анализ токсичности проводимой терапии.

Акситиниб относится к препаратам 2-го поколения таргетной (специфической, целевой) терапии рака. Селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов фактора роста эндотелия сосудов VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3. Эти рецепторы участвуют в патологическом опухолевом росте, метастазировании опухолей и онкологическом ангиогенезе. После связывания препарата с этими рецепторами блокируется важный путь, называемый VEGF-опосредованной пролиферацией, способствующий росту кровеносных сосудов внутри опухоли, таким образом тормозится ее развитие и метастатический процесс.

Деносумаб – препарат представляет собой моноклональное антитело человека к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κВ (RANKL), который находится на поверхности остеокластов и их предшественников. Препарат, связываясь с лигандом, ингибирует активацию рецептора и, как следствие, ингибирует активацию, образование и продолжительность жизни остеокластов. Таким образом, уменьшается резорбция костей и увеличивается масса и прочность трабекулярного и кортикального слоев кости.

Побочные эффекты и осложнения, вызываемые таргетной терапией, нередко требуют коррекции дозы или даже отмены препарата, что, естественно, сказывается на эффективности противоопухолевой терапии. Известно, что эффективность таргетной терапии связана с применением таргетного препарата в адекватной дозе и продолжительностью лечения. В этой связи становится очевидной важность профилактики, своевременного выявления и коррекции нежелательных явлений. Чаще всего побочные эффекты при приеме акситиниба проявляются в виде общей слабости, гипертонии, осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея), кожных проявлений, нарушении функции щитовидной железы (гипотиреоз), кровотечения, а также в виде изменений показателей крови (повышение трансаминаз, билирубина, лейкопении и тромбоцитопении).

Результаты. Основными нежелательными явлениями, развившимися на фоне терапии акситиниб+деносумаб, были слабость, артериальная гипертония, кожные высыпания, гриппоподобные изменения (табл.1).

Слабость в той или иной степени отмечалась у 36 больных, слабость 3-й степени – у 13% больных, что потребовало временной отмены препарата (один цикл), слабость 2-й степени – у 28,2% больных, слабость 1-й степени отмечено у 36,9% больных (в этих случаях никаких дополнительных действий не предпринималось).

Контролируемое повышение артериального давления отмечено у 13 больных, из которых 11 уже до начала проведения таргетной терапии принимали гипотензивные препараты по поводу гипертонической болезни. У 1 (2,2%) пациента в связи с некупируемой артериальной гипертонией (3-я степень тяжести осложнений) временно был отменен прием сунитиниба, 12 пациентам была подобрана индивидуальная терапия: подъемы артериального давления были в пределах 150/90 мм рт. ст., 7 пациентов продолжали ранее назначенную гипотензивную терапию.

Диарея разной степени выраженности наблюдалась не у всех больных. У 8 (17,4%) больных диарея отмечалась в тяжелой форме (3-я степень тяжести осложнений), что потребовало временной отмены проводимой терапии. У 12 (26,1%) больных отмечена диарея 2-й степени тяжести, у 26 (56,5%) больных имело место диарея 1-степени, что не требовало отмены препарата и редукции дозы. При возникновении диареи пациентам рекомендовалась щадящая диета, ограничение приема раздражающих продуктов, назначались ферментативные препараты, антациды, обволакивающие средства.

Незначительные (1-я степень тяжести осложнений) изменения кожных покровов (эритема) отмечены у 13 больных. 2-степень отмечена у 4 больных, 3-степень тяжести осложнения отмечена у 1 больного, которому был отменен прием акситиниба.

Гриппоподобное состояние выявлено у 16 больных, 10 больным была назначена дополнительная терапия в связи с развитием клинически значимого состояния (2-я степень

Таблица 3.

Характеристика осложнений, получавших лечение сунитинибом (n = 46).

Характеристика	Число больных n (%)
Слабость:	36 (78,2%)
1-ая степень	17 (36,9 %)
2-ая степень	13 (28,2 %)
3-я степень	6 (13 %)
Диарея	46 (100%)
1-ая степень	26 (56,5%)
2-ая степень	12 (26,1 %)
3-я степень	8 (17,4%)
Изменение кожного покрова	18 (39,1%)
1-ая степень	13 (28,3%)
2-ая степень	4 (8,7%)
3-я степень	1 (2,2%)
Гриппоподобные состояние	16 (34,8%)
1-ая степень	6 (13,1%)
2-ая степень	10 (21,7%)
3-я степень	0
Гипертония	13 (28,3%)
1-ая степень	7 (15,4%)
2-ая степень	4 (8,7%)
3-я степень	1 (2,2%)

тяжести осложнений). 6 больным (1-я степень тяжести) не потребовалось коррекции состояния. Пациентов, у которых было выявлено гриппоподобное состояние, консультировал терапевт, им назначалась симптоматическая терапия, в большинстве случаев отмена акситиниба не требовалась.

Всем пациентам во время лечения проводился мониторинг артериального давления. В случаях повышения артериального давления назначалась гипотензивная терапия и продолжалась терапия сунитинибом. При возникновении стойкой гипертензии на фоне гипотензивной терапии доза сунитиниба снижалась до 37,5 мг, если нормализовать артериальное давление не удавалось – до 25 мг. В случае отсутствия эффекта применяемых мер акситиниб временно отменялся, а гипотензивная терапия усиливалась. Назначение гипотензивных препаратов проводилось кардиологом.

При осложнении 1-2 степени токсичности на фоне сопроводительной терапии продолжали лечение предыдущей дозой. При 3 степени токсичности прерывали на 1-2 недели препарат до снижения проявления на 1 степень токсичности, после возобновляли лечение предыдущей дозой. При повторном появлении токсичности 3 степени дозу препарата уменьшали с 10 мг на 6 мг). В случае уменьшения дозы меньше чем 6 мг мы останавливали лечение, вновь начинали после купирования лечения.

Выводы. Терапия акситинибом и деносумабом редко осложняется развитием выраженных нежелательных явлений (3-й степени тяжести), требующих проведения специального лечения и/или отмены проводимой терапии, и в целом хорошо переносится.

Проведение своевременных профилактических мероприятий в лечении сопутствующей патологии и коррекции возникающих нежелательных явлений сопроводительной терапией в момент лечения акситинибом и деносумабом способствует улучшению переносимости препарата и позволяет применять его более длительно, что сказывается на противоопухолевой эффективности терапии и повышает качество жизни данной категории пациентов.

Использованная литература:

1. Корнеева С.И., Поветкин С.В., Киселева О.И., Алексеев И.Э., Быканова А.М. Курский государственный медицинский университет, 305004, г. Курск, ул. К. Маркса, 3 Возможности оценки кардиотоксичности таргетной терапии рака молочной железы в рутинной клинической практике//Кардиология. 2019;59(3S). С.10-15
2. Назаралиева Н. А., Максимов А. Ю., Комарова Е. Ф., Позднякова В. В., Комарова Е. Ю. Опухолевый ангиогенез и лимфоангиогенез при применении неоадьювантной химиотерапии с бевацизумабом в зависимости от формы роста рака шейки матки. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020;15(4):527-531. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15124>
3. Реутова Е.В., Лактионов К.П., Ардзинба М.С. Таргетная терапия больных немелкоклеточным раком лёгкого: наиболее частые осложнения и принципы их коррекции // Российский онкологический журнал. - 2017. - Т. 22. - №6. - С. 300-306. doi: 10.18821/1028-9984-2017-22-6-300-306
4. Cao M, Tang Y, Zhang W, Tang Y-J and Liang X (2019) Non-coding RNAs as Regulators of Lymphangiogenesis in Lymphatic Development, Inflammation, and Cancer Metastasis. Front. Oncol. 9:916. doi: 10.3389/fonc.2019.00916
5. Mavlyanov F, Mavlyanov Sh, Shirov T, Khayitov U. Program For Diagnosing The Degree Of Urodynamic Disorders And Kidney Functions And Determining Tactics Of Managing Children With Obstructive Uropathies. European Journal of Molecular & Clinical Medicine, 2020, Volume 7, Issue 3, Pages 2546-2554
6. Saidkulov B, Abduraxmonov A, Rahimov N. Recurrent ovarian cancer: mechanisms of development of peritoneal malignant ascites//. European Journal of Molecular & Clinical Medicine ISSN 2515-8260 Volume 7, Issue 2, 2020, p 2423-2428
7. Ziyadullaev, S., Elmamatov, O., Raximov, N., Raufov, F. Cytogenetic and immunological alterations of recurrent bladder cancer. European Journal of Molecular and Clinical Medicine 7(2), с. 1877-1883