

# Эффективность кабозантиниба в 1-й линии терапии прогрессирующих первично-множественных метакхронных почечно-клеточных карцином: клиническое наблюдение

А.А. Киричек<sup>1</sup>, Е.А. Соколов<sup>1,2</sup>, С.С. Лебедев<sup>1</sup>, К.О. Цеденова<sup>1</sup>

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

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

**Контакты:** Андрей Андреевич Киричек [akirdoctor@gmail.com](mailto:akirdoctor@gmail.com)

В России в 2023 г. почечно-клеточный рак (ПКР) занимал 7-е место в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин и 12-е место – среди женщин. По данным национального канцер-регистра, приблизительно у 18 % пациентов диагностируют ПКР на поздней стадии с отдаленными метастазами. Еще одну большую группу (от 20 до 40 %) составляют пациенты, у которых после радикального хирургического лечения ПКР локализованной стадии наблюдается прогрессирование заболевания в метастатическую стадию. Частота встречаемости двустороннего опухолевого поражения почек составляет от 2 до 6 % от общей популяции пациентов с ПКР.

В представленном редком клиническом наблюдении у пациента с двусторонним метакхронным метастатическим ПКР, поздней метакхронной опухолью контралатеральной почки спустя 13 лет после выявления первичной опухоли, разными гистологическими типами опухоли (светлоклеточный и несветлоклеточный папиллярный ПКР) была продемонстрирована эффективность терапии кабозантинибом как в комбинации с иммуноонкологическим препаратом ниволумаб, так и в монорежиме. Был достигнут объективный ответ на лечение. У пациента была отмечена непереносимая иммуноопосредованная токсичность – надпочечниковая недостаточность III степени тяжести, потребовавшая отмены ниволумаба. Продолженная терапия кабозантинибом продемонстрировала удовлетворительную переносимость при контролируемых нежелательных явлениях. Общая длительность ответа (контроля над заболеванием) на таргетную терапию кабозантинибом составила по настоящее время 24 мес.

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак, двусторонний почечно-клеточный рак, светлоклеточный почечно-клеточный рак, несветлоклеточный почечно-клеточный рак, папиллярный почечно-клеточный рак, иммуноопосредованное нежелательное явление, надпочечниковая токсичность, ниволумаб, кабозантиниб, объективный ответ

**Для цитирования:** Киричек А.А., Соколов Е.А., Лебедев С.С., Цеденова К.О. Эффективность кабозантиниба в 1-й линии терапии прогрессирующих первично-множественных метакхронных почечно-клеточных карцином: клиническое наблюдение. Онкоурология 2025;21(2):153–66.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-153-166>

## Efficacy of cabozantinib in the 1<sup>st</sup> line therapy of progressing multiple primary metachronous renal cell carcinomas: clinical observation

A.A. Kirichek<sup>1</sup>, E.A. Sokolov<sup>1,2</sup>, S.S. Lebedev<sup>1</sup>, K.O. Tsedanova<sup>1</sup>

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

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

**Contacts:** Andrey Andreevich Kirichek [akirdoctor@gmail.com](mailto:akirdoctor@gmail.com)

In 2023 in Russia, renal cell carcinoma (RCC) was the 7<sup>th</sup> most common cancer among men and the 12<sup>th</sup> among women. According to the data of the national cancer register, in approximately 18 % of patients, RCC is diagnosed at a late

stage and with distant metastases. Another large group (between 20 and 40 %) are patients who underwent radical surgical treatment at a localized stage but whose disease progressed into metastatic stage. Frequency of bilateral tumor lesions in both kidneys is 2 to 6 % of all RCC cases.

In the presented rare clinical observation of a patient with bilateral metachronous metastatic RCC, late metachronous tumor in the contralateral kidney 13 years after diagnosis of the primary tumor, different histological types of the tumors (clear cell and non-clear cell papillary RCC), efficacy of cabozantinib therapy in combination with immunotherapeutic drug nivolumab and as monotherapy is demonstrated. Objective response to treatment was achieved. The patient had intolerable immune-related toxicity – grade III adrenal gland failure – which required nivolumab cessation. Continued therapy with cabozantinib demonstrated satisfactory tolerability with controlled adverse events. Overall duration of response (disease control) to cabozantinib therapy is currently 24 months.

**Keywords:** renal cell carcinoma, bilateral renal cell carcinoma, clear cell renal cell carcinoma, non-clear cell renal cell carcinoma, papillary renal cell carcinoma, immune-related adverse event, adrenal gland toxicity, nivolumab, cabozantinib, objective response

**For citation:** Kirichek A.A., Sokolov E.A., Lebedev S.S., Tsedenova K.O. Efficacy of cabozantinib in the 1<sup>st</sup> line therapy of progressing multiple primary metachronous renal cell carcinomas: clinical observation. *Onkourologiya* = Cancer Urology 2025;21(2):153–66. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-153-166>

## Введение

Согласно российской статистике злокачественных новообразований за 2023 г., почечно-клеточный рак (ПКР) занимает 7-е место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения и 12-е место – женского населения России [1]. Средний возраст пациентов с впервые выявленным заболеванием составляет 61,7 года. По данным национального канцер-регистра, приблизительно у 18 % пациентов диагностируют ПКР на поздней стадии с отдаленными метастазами [2]. Еще одну большую группу (от 20 до 40 %) составляют пациенты, у которых после радикального хирургического лечения ПКР локализованной стадии наблюдается прогрессирование заболевания в метастатическую стадию [3]. В литературе описаны клинические случаи возможного появления метакронных метастазов ПКР даже через десятки лет после радикального лечения [4, 5].

Частота встречаемости двустороннего опухолевого поражения почек, по данным разных авторов, составляет от 2 до 6 % от общей популяции пациентов с ПКР [6]. Обнаружено значимое снижение показателя 5-летней выживаемости пациентов при двустороннем метакронном раке почки, по сравнению с двусторонним синхронным ПКР (66,7 % против 83,3 %) [7]. К настоящему времени описаны разные гистологические типы ПКР со специфическими молекулярно-генетическими перестройками [8], из них доминирует светлоклеточный ПКР (80 %). Наиболее распространенным вариантом несветлоклеточного ПКР является папиллярный рак.

В последние годы существенно изменились как диагностические возможности (совершенствование методов инструментальной диагностики, применение новой международной гистологической классификации опухолей почки с использованием молекулярно-гене-

тических исследований), так и подходы к противоопухолевому лечению (применение лапароскопической и робот-ассистированной хирургической техники, в том числе при органосохраняющих операциях, внедрение новых схем лекарственной противоопухолевой терапии на стадии метастатического ПКР (мПКР), проведение клинических исследований лечения несветлоклеточного мПКР). В результате, несмотря на рост заболеваемости ПКР, за последние 10 лет (2013–2023 гг.) отмечено снижение летальности от данной патологии на 19,88 % (со среднегодовым темпом 2,23 %) [1].

Представляем клиническое наблюдение редкого случая пациента с прогрессированием метакронных почечно-клеточных карцином.

## Клинический случай

**Пациент**, 47 лет, в мае 2009 г. был госпитализирован в урологическое отделение Боткинской больницы в связи со случайно выявленным при профилактическом осмотре образованием правой почки. По данным комплексного ультразвукового исследования (УЗИ) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) выявлено в проекции нижнего полюса правой почки объемное образование неправильной формы, с неровным, нечетким контуром, размерами 11 × 10 × 12 см, накапливающее контрастное вещество солидным компонентом, с признаками инвазии в синус почки. В левой почке патологические образования не определяются. Признаков генерализации опухолевого процесса в регионарные лимфатические узлы и отдаленные органы грудной клетки и брюшной полости, таза не обнаружено. Пациенту 06.05.2009 была выполнена радикальная нефрэктомия справа. Результат гистологического исследования: светлоклеточный ПКР, G<sub>3</sub>, с опухолевым ростом за пределы капсулы почки (стадия pT3a). По решению онкологического консилиума с учетом

радикальности лечения и действующих рекомендаций пациенту было назначено динамическое наблюдение.

В августе 2021 г. при плановом контрольном обследовании при УЗИ у пациента обнаружено в единственной левой почке в нижней трети, средней трети и верхней трети по капсуле мелкие тонкостенные кисты с ровными, четкими контурами, аваскулярные при цветовом и энергетическом доплеровском картировании, а также в средней трети по капсуле образование округлой формы, изоэхогенной эхоструктуры, с четким контуром, аваскулярное, размерами до  $1,7 \times 1,4 \times 1,8$  см.

Пациент был дообследован в сентябре 2021 г. Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости с контрастным усилением: магнитно-резонансная картина объемного образования в заднем сегменте левой почки гетерогенной структуры, с включениями жира, без ограничения тканевой диффузии, со слабой фиксацией парамагнетика, размерами до  $16,2 \times 17,5$  мм, может соответствовать ангиомиолипоме, а также единичных кистозных образований левой почки. С учетом малых размеров образования и данных МРТ было принято решение продолжить динамическое наблюдение.

В октябре 2021 г. пациент перенес новую коронавирусную инфекцию, осложненную двусторонней вирусной пневмонией, дыхательной недостаточностью I степени. Проводились длительное восстановительное лечение, реабилитация. При контрольной МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастным усилением от 28.03.2022 выявлены солитарный легочный узел 10 мм в S3 правого легкого, признаки внутригрудной лимфаденопатии (рис. 1). Левая почка расположена в типичном месте, обычных размеров и формы, имеет единичные субкапсулярные жидкостные образования округлой формы до 10 мм по задней поверхности, там же определяется единичное округлое мягкотканное образование размерами  $16 \times 13$  мм, слабо накапливающее кон-

трастное вещество (рис. 2). По данным УЗИ почек, органов брюшинного пространства от 27.04.2022 в сравнении с исследованием от 17.08.2021 вышеописанное образование левой почки прежних размеров, отмечаются простые кисты и викарная гипертрофия единственной левой почки.

С учетом малых размеров и отсутствия отрицательной динамики образования единственной левой почки, солитарного очага в правом легком и возможной его связи с ранее перенесенной коронавирусной пневмонией (постковидные остаточные явления?) пациент был направлен в отделение торакальной онкологии. При дообследовании по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением объемных образований в веществе головного мозга не выявлено. При остеосцинтиграфии, УЗИ щитовидных желез, эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии опухолевого поражения не обнаружено. Было принято решение для верификации процесса выполнить позитронную эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой (ФДГ).

Результаты ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ от 09.06.2022 (рис. 3): в левой околоушной слюнной железе очаговое образование с метаболической активностью с максимальным показателем накопления радиофармацевтического препарата (РФП) (Maximum Standardized Uptake Value,  $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) 8,42, диаметром 13 мм. В околоушных слюнных железах единичные очаговые образования до 7 мм с низкой фиксацией РФП с  $\text{SUV}_{\text{max}}$  2,99 (слева). В проекции щитовидной железы гиперфиксация РФП с  $\text{SUV}_{\text{max}}$  6,77. В S3 правого легкого субплевральный очаг уплотнения 9 мм, с фиксацией РФП ( $\text{SUV}_{\text{max}}$  1,39). В обоих легких очаги уплотнения до 3 мм без видимой активности. Внутригрудные лимфатические узлы с метаболической активностью: паратрахеальный справа  $22 \times 14$  мм ( $\text{SUV}_{\text{max}}$  6,95), бронхопульмональный справа  $14 \times 10$  мм ( $\text{SUV}_{\text{max}}$  3,32).

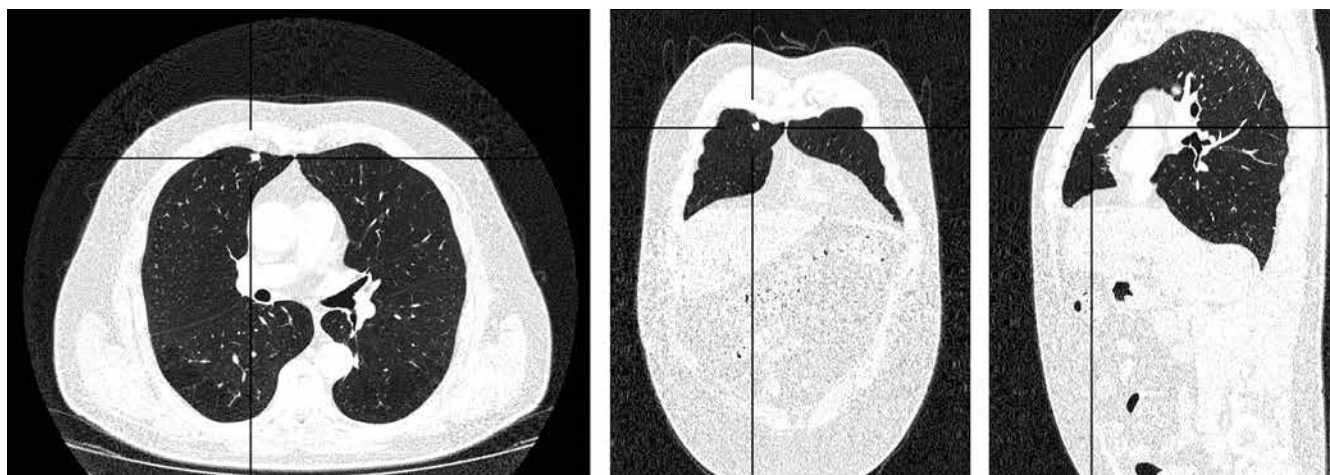


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки с контрастным усилением от 28.03.2022  
Fig. 1. Contrast-enhanced spiral computed tomography of the thoracic organs from 28.03.2022



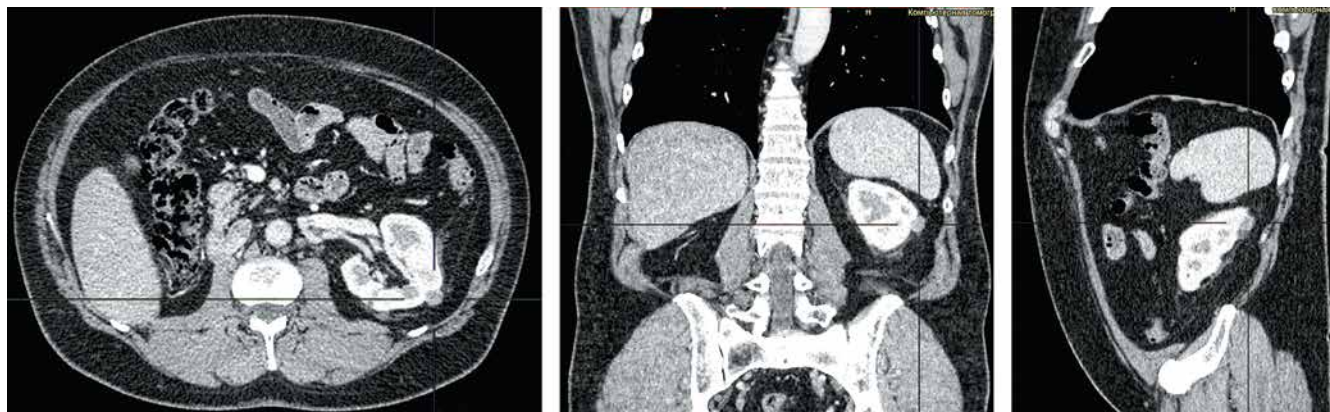


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства и таза с контрастным усилением от 28.03.2022

Fig. 2. Contrast-enhanced spiral computed tomography of the abdominal organs, peritoneal space, and pelvis from 28.03.2022

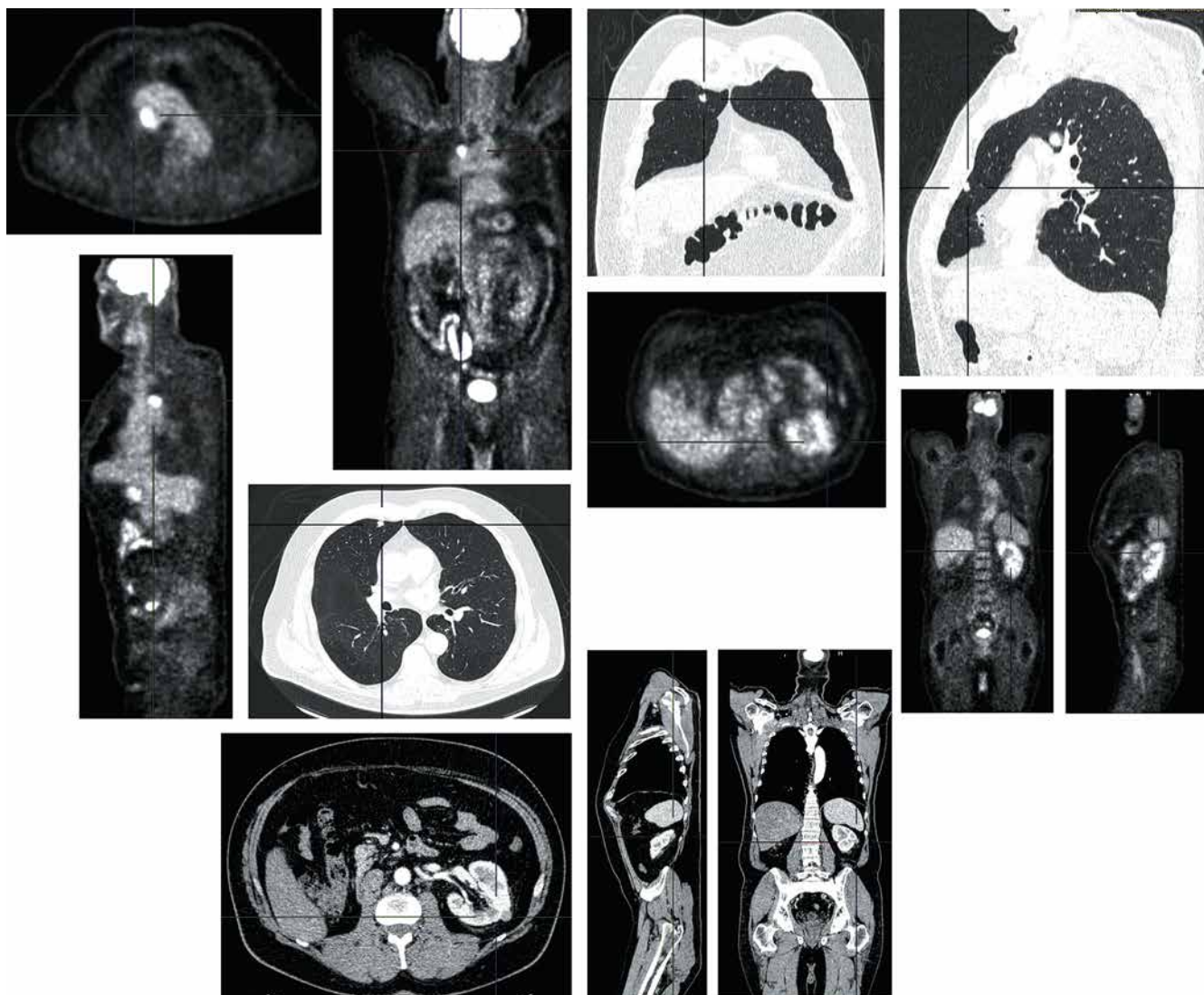


Рис. 3. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой от 09.06.2022

Fig. 3.  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography from 09.06.2022

Гиперфиксация РФП в области двенадцатиперстной кишки с  $SUV_{max}$  5,55. Поджелудочная железа не увеличена, в области тела очаговая фиксация РФП с  $SUV_{max}$  3,54, размерами около  $13 \times 9$  мм. В средней трети левой почки паренхимы субкапсулярное образование диаметром 14 мм, с фиксацией РФП  $SUV_{max}$  3. Очаговая фиксация РФП по заднему контуру верхней трети диафиза правой бедренной кости ( $SUV_{max}$  2), в верхней трети диафиза левой бедренной кости  $SUV_{max}$  2,44 (рекомендован контроль в динамике). Переломы передних отрезков ребер с фиксацией РФП: VI справа с  $SUV_{max}$  2,7, V слева с  $SUV_{max}$  1,99. Уровень общего простатического специфического антигена в крови составил 0,472 нг/мл. По решению онкологического консилиума от хирургического вмешательства было решено воздержаться и продолжить наблюдение с контрольным обследованием через 3 мес.

Через 3 мес при контрольной ПЭТ/КТ с  $^{18}F$ -ФДГ от 08.09.2022 отмечена отрицательная динамика в виде роста размеров субкапсулярного образования левой почки до 25 мм (ранее 14 мм), с фиксацией РФП  $SUV_{max}$  3,81 (ранее 3). Умеренный рост очагового образования левой околоушной слюнной железы до 15 мм (ранее до 13 мм) со снижением метаболической активности до  $SUV_{max}$  5,74 (ранее 8,42). Сохраняется в верхней доле S3 правого легкого субплевральный очаг уплотнения прежнего размера 9 мм, без видимой метаболической активности (ранее с низкой фиксацией РФП с  $SUV_{max}$  1,39). В обоих легких сохраняются ранее выявленные мелкие очаги уплотнения прежних размеров, без видимой активности. Внутригрудные лимфатические узлы с метаболической активностью: паратрахеальный справа  $23 \times 16$  мм (ранее  $22 \times 14$  мм) с  $SUV_{max}$  6,55 (ранее 6,95), бронхопульмональный справа  $16 \times 12$  мм (ранее  $14 \times 10$  мм) с  $SUV_{max}$  3,45 (ранее 3,32). Гиперфиксация РФП в области двенадцатиперстной кишки с  $SUV_{max}$  3,74 (ранее 5,55). Поджелудочная железа не увеличена, ранее выявленный очаг ( $SUV_{max}$  3,54, размерами около  $13 \times 9$  мм) в области тела поджелудочной железы достоверно не дифференцируется. Сомнительная очаговая фиксация РФП по заднему контуру верхней трети диафиза правой бедренной кости  $SUV_{max}$  1,74 (ранее 2), в верхней трети диафиза левой бедренной кости  $SUV_{max}$  1,9 (ранее 2,44). Переломы передних отрезков ребер со снижением метаболической активности в динамике: VI справа с  $SUV_{max}$  1,41 (ранее 2,7), V слева с  $SUV_{max}$  1,2 (ранее 1,99).

По решению онкологического консилиума рекомендовано первым этапом выполнить хирургическое лечение опухоли левой почки. Пациент был госпитализирован в урологическое отделение Боткинской больницы: умеренная сложность выполнения резекции почки (7 баллов по нефрометрической шкале R.E.N.A.L.), хроническая болезнь почки стадии С3А (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 55 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Пациенту 09.11.2022 выполнена операция — лапароскопическая резекция единственной левой почки с опухо-

лью без пережатия сосудов почечной ножки. Течение послеоперационного периода без осложнений, при контрольном УЗИ чашечно-лоханочная система левой почки не расширена, рСКФ 52 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Результат гистологического исследования: папиллярный ПКР.

Вторым этапом 19.12.2022 была выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия левой околоушной слюнной железы. Результат цитологического исследования: в полученном материале группы клеток эпителия с пролиферацией, элементы кистозной полости, лимфоидная инфильтрация, цитограмма соответствует аденолимфоме.

По результатам контрольной ПЭТ/КТ с  $^{18}F$ -ФДГ от 03.02.2023 (рис. 4) ложе резецированной левой почки без накопления РФП. В левой околоушной слюнной железе очаговое образование с метаболической активностью с  $SUV_{max}$  5,63 (ранее 5,74), максимальным размером до 15 мм. Сохраняется в верхней доле S3 правого легкого субплевральный очаг уплотнения прежнего размера 9 мм, без видимой метаболической активности. Измененные внутригрудные лимфатические узлы с метаболической активностью, контрольные: паратрахеальный справа  $39 \times 29$  мм (ранее  $23 \times 16$  мм) с  $SUV_{max}$  7,35 (ранее 6,55), бронхопульмональный справа  $22 \times 15$  мм (ранее  $16 \times 12$  мм) с  $SUV_{max}$  5,29 (ранее 3,45). Перелом переднего отрезка V ребра слева с фиксацией РФП с  $SUV_{max}$  4,27. В области позвоночного канала на уровне С6 ранее выявленная

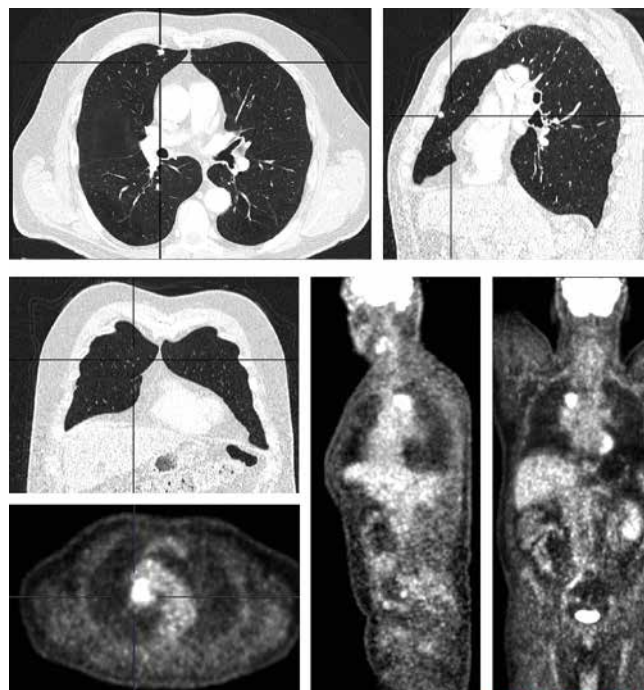


Рис. 4. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с  $^{18}F$ -фтордезоксиглюкозой от 03.02.2023

Fig. 4.  $^{18}F$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography from 03.02.2023



очаговая фиксация РФП без видимого субстрата при ПЭТ/КТ не дифференцируется. Сомнительная очаговая фиксация РФП по заднему контуру верхней трети диафиза правой бедренной кости — не дифференцируется в динамике. Новых очагов не обнаружено.

Для верификации процесса и дифференциальной диагностики 22.02.2023 была выполнена трансбронхиальная биопсия паратрахеального лимфатического узла справа и бронхопульмонального лимфатического узла справа. Результат гистологического исследования: в биоптате светлоклеточный ПКР. Пациент был госпитализирован в отделение торакальной хирургии Боткинской больницы.

Больному 04.04.2023 выполнены торакоскопия, атипичная резекция верхней доли правого легкого, биопсия лимфатического узла паратрахеальной группы. Результат гистологического исследования: опухолевый узел в легком строения светлоклеточной карциномы. Опухоль удалена в пределах здоровых тканей, R0. В 2 лимфатических узлах метастазы светлоклеточной карциномы с фокусами папиллярного строения. Для определения гистогенеза опухоли проведено иммуногистохимическое исследование — иммунофенотип опухоли в легком соответствует метастазу папиллярной почечно-клеточной карциномы.

Следующим этапом лечения в отделении челюстно-лицевой хирургии 26.04.2023 выполнена операция — удаление новообразования левой околоушной слюнной железы. Результат гистологического исследования: опухоль Уортина (аденолимфома) околоушной слюнной железы (классический вариант).

Лабораторные показатели от 24.04.2023: уровень лактатдегидрогеназы крови 165 Ед/л, гемоглобин крови 152 г/л, лейкоцитов крови 5,2 тыс. в 1 мкл, нейтрофилов 3,4 тыс. в 1 мкл, тромбоцитов 246 тыс. в 1 мкл, уровень скорректированного по альбумину кальция 2,6 ммоль/л.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Соматический статус по ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака) 1. Пациент предъявляет жалобы на общую слабость, утомляемость. Показатели гемодинамики стабильные.

Таким образом, у пациента был установлен клинический диагноз: первично-множественные двусторонние метакронные злокачественные новообразования почек: 1) светлоклеточный рак правой почки III стадии pT3aN0M0, состояние после открытой нефрэктомии справа от 06.05.2009; 2) папиллярный рак левой почки IV стадии pT1a cN0M1 (PULM., LYMPH.), клиническая группа 2, состояние после лапароскопической резекции единственной левой почки от 09.11.2022. Прогрессирование: увеличение размеров внутригрудных лимфатических узлов. Состояние после атипичной резекции верхней доли правого легкого, биопсии лимфатического узла па-

ратрахеальной группы от 04.04.2023. Прогрессирование: увеличение размеров метастатических очагов в легких, продолженный рост вторичной внутригрудной лимфаденопатии. Прогноз по классификации IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium) промежуточный (1 балл). Осложнение основного заболевания: хроническая болезнь почек С3А (рСКФ 55 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, контролируемая артериальная гипертензия II стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений высокий — 3; гиперурикемия; ожирение I степени; ишемическая болезнь сердца: нарушение ритма сердца (пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, вне пароксизма); недостаточность кровообращения 2А стадии; риск по CHA2DS2VASc 2 балла; риск по HAS-BLED 1 балл; первичный гипотиреоз, медикаментозная компенсация; полипоз желудка; хронический вирусный гепатит С; кисты единственной левой почки; аденолимфома левой околоушной слюнной железы, состояние после хирургического удаления левой околоушной слюнной железы от 26.04.2023.

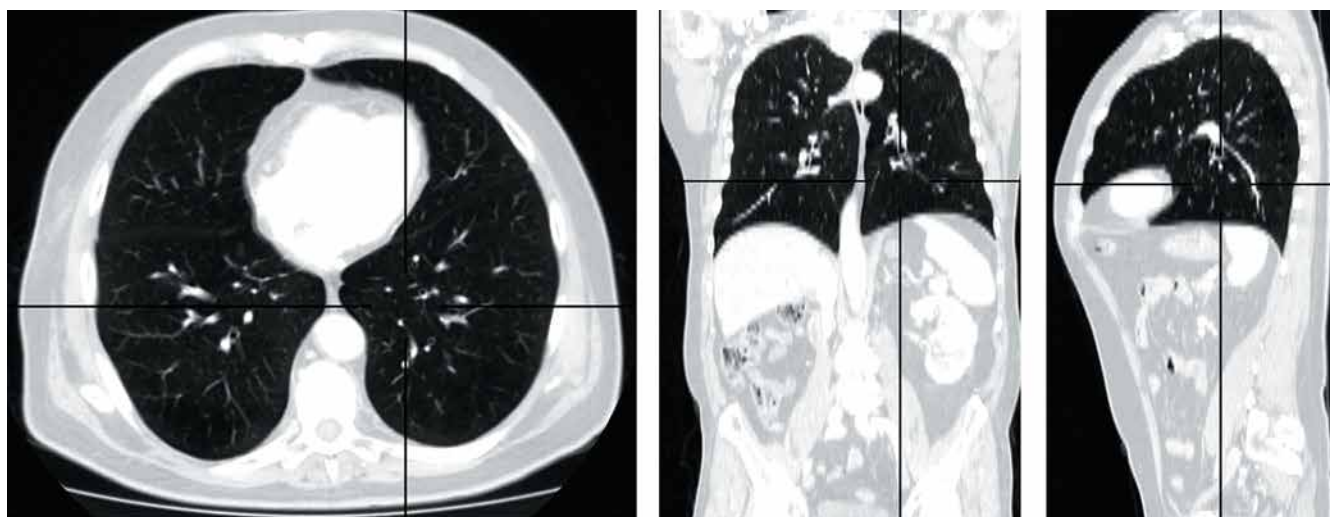
С учетом распространенности опухолевого процесса, группы промежуточного прогноза по IMDC, наличия в анамнезе 2 конкурирующих гистологических подтипов почечно-клеточной карциномы (светлоклеточный и не-светлоклеточный папиллярный), молодого возраста пациента онкологическим консилиумом было принято решение о проведении противоопухолевой лекарственной терапии 1-й линии по схеме комбинированной иммунотаргетной терапии: ингибитором иммунных контрольных точек PD-1 препаратом ниволумаб и мультикиназным ингибитором тирозинкиназы препаратом кабозантиниб. Предложенная схема лечения была одобрена на заседании городского онкологического консилиума 05.05.2023.

Перед стартом лечения пациенту 29.04.2023 была проведена контрольная МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости, таза с контрастным усилением (рис. 5): выявлена отрицательная динамика в виде роста размеров единичных метастатических очагов в легких (контрольный в S6 левого легкого до 7 мм) и внутригрудной лимфаденопатии (контрольный бронхопульмональный лимфатический узел справа до 17 мм). Трахеобронхиальный лимфатический узел, ранее описанный, не прослеживается (удален). В S5 правого легкого очаговое включение не выявлено после оперативного вмешательства. Ложке резецированной левой почки без очаговых изменений.

С 16.05.2023 начаты таргетная терапия препаратом кабозантиниб в дозе 40 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно непрерывно и курсовое лечение иммуноонкологическим препаратом ниволумаб 240 мг внутривенно капельно 1 раз в 14 дней. Отмечена удовлетворительная переносимость лечения. Токсических реакций по шкале CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Общие терминологические критерии для нежелательных



**Рис. 5.** Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 29.04.2023  
**Fig. 5.** Spiral computed tomography of the thoracic organs from 29.04.2023



**Рис. 6.** Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 23.07.2023  
**Fig. 6.** Spiral computed tomography of the thoracic organs from 23.07.2023

явлений) не зафиксировано. При мониторинге уровней гормонов щитовидной железы от 07.07.2023: ТЗ и тиреотропный гормон (ТТГ) крови в пределах нормы. Согласно заключению эндокринолога коррекции дозы терапии L-тироксином не требовалось.

При первой после начала лечения контрольной МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости и таза с контрастным усилением от 23.07.2023 (рис. 6) в сравнении с МСКТ от 29.04.2023 (baseline) отмечены признаки частичного ответа согласно критериям iRECIST (Immune-Related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Критерии оценки иммуноопосредованного ответа солидных опухолей): уменьшение суммы таргетных очагов —41 %, уменьшение нетаргетных очагов, новых очагов не выявлено. Таргетными очагами были определены: 1) метастатический очаг в центральных отделах S9 левого легкого размером до 10 мм; 2) измененный лимфатический узел корня правого легкого размером

до 17 мм. Последующие контрольные обследования проводились с интервалом каждые 3 мес (табл. 1, рис. 7) — сохранялся частичный ответ (уменьшение суммы таргетных очагов —48 %).

В связи с повышением уровня печеночных трансаминаз II степени 08.08.2023 пациенту была назначена симптоматическая терапия препаратом адеметионин и сделан перерыв в иммунотаргетной терапии. После нормализации показателей биохимического анализа крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), билирубин в пределах референсных значений) 25.08.2023 возобновлено лечение ниволумабом и кабозантинибом в дозе 40 мг 1 раз в 2 дня, далее через 7 дней прием кабозантиниба в полной дозе 40 мг/сут.

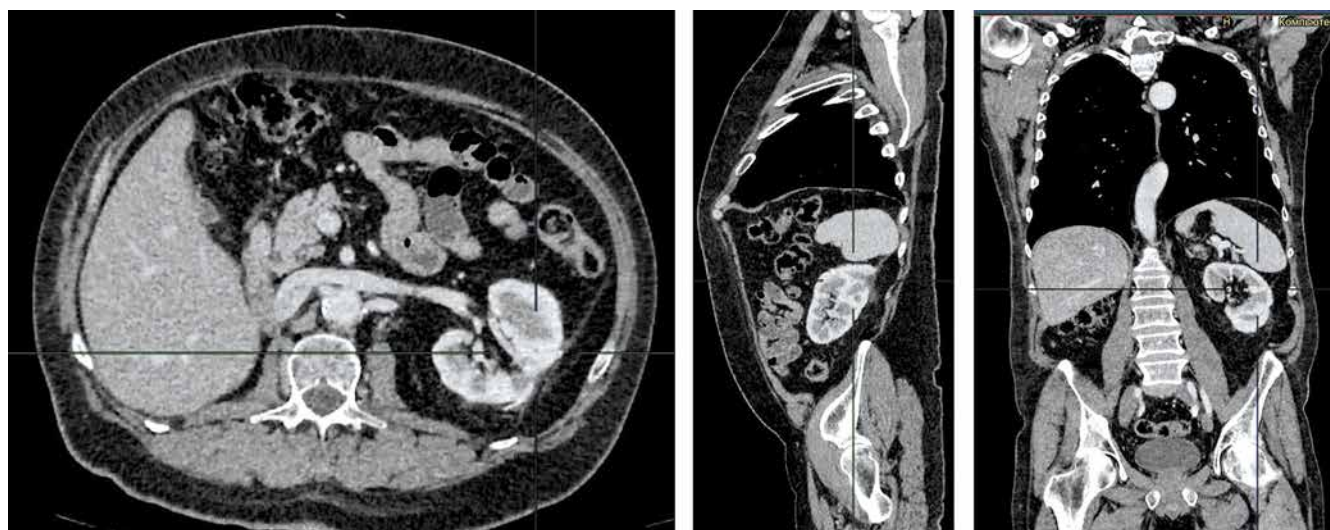
Следующий вынужденный перерыв в терапии был 08.02.2024 в связи с экстракцией зуба: перерыв в лечении кабозантинибом на 3 дня, прием возобновлен в полной дозе 40 мг/сут.

**Таблица 1.** Оценка ответа на проводимую противоопухолевую лекарственную терапию комбинацией кабозантиниба и ниволумаба  
**Table 1.** Evaluation of the response to antitumor therapy with cabozantinib and nivolumab combination

| Дата контрольного исследования<br>Date of control examination | Сумма таргетных очагов<br>Sum of target lesions | Динамика<br>Dynamics |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------|
| 29.04.2023                                                    | 10 + 17 = 27                                    | Baseline             |
| 23.07.2023                                                    | 6 + 10 = 16                                     | –41 %                |
| 22.10.2023                                                    | 4 + 10 = 14                                     | –48 %                |
| 27.01.2024                                                    | 4 + 10 = 14                                     | –48 %                |
| 19.05.2024                                                    | 4 + 10 = 14                                     | –48 %                |

**Примечание.** Таргетные очаги: 1) метастатический очаг в центральных отделах S9 левого легкого 4 мм (ранее до 10 мм); 2) лимфатический узел корня правого легкого до 10 мм (ранее 17 мм).

**Note.** Target lesions: 1) metastatic focus in the central parts of the left lung S9 4 mm (previously up to 10 mm); 2) lymph node of the root of the right lung up to 10 mm (previously 17 mm).



**Рис. 7.** Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и таза от 27.01.2024  
**Fig. 7.** Spiral computed tomography of the thoracic organs, abdominal organs, and pelvis from 27.01.2024

15.03.2024, на следующий день после введения очередного цикла иммунотерапии ниволумабом 480 мг, пациент предъявил жалобы на выраженную слабость, гипотонию, отсутствие аппетита. В лабораторных показателях крови: уровень ТТГ (от 11.03.2024) 0,667 мЕд/л (референсные значения 0,34–5,6 мЕд/л), уровень адренокортикотропного гормона (от 15.03.2024) <1 пг/мл (референсные значения 7,2–63,3 пг/мл), кортизола <1 мкг/дл (до 10:00 часов утра референсные значения 3,7–19,4 нмоль/л), натрия 138,21 ммоль/л (референсные значения 132–146 ммоль/л), калия 4,64 ммоль/л (референсные значения 3,5–5,5 ммоль/л). Данные эхокардиографического исследования (от 15.03.2024): атеросклероз аорты, аортального клапана; аортальная регургитация I степени; незначительная гипертрофия левого желудочка; диастолическая дисфункция, I-й тип; глобальная сократительная способность миокарда удовлетворительная.

Пациент был осмотрен кардиологом и эндокринологом: заподозрено осложнение иммунотерапии в виде вторичной надпочечниковой недостаточности.

С 18.03.2024 отменена терапия кабозантинибом, начато симптоматическое лечение глюкокортикостероидом (ГКС) преднизолоном в дозе 90 мг (1 мг/кг массы тела) в комбинации с ингибиторами протонной помпы, на фоне которого отмечено выраженное улучшение состояния. Было рекомендовано постепенное снижение дозы преднизолона, однако пациент снижал дозу по 5 мг в день с 24.03.2024. Были отмечены повышения температуры тела до 38,5 °C с 01.04.2024, возобновление слабости, боль в животе. После повторной консультации эндокринолога с 08.04.2025 возобновлен прием преднизолона 1 мг/кг массы тела до улучшения состояния с постепенной отменой по 5 мг 1 раз в 3 сут; окончание приема ГКС 26.05.2024. При контроле показателей анализа



крови 13.05.2024: уровни общего белка 59 г/л, холестерина 5,76 ммоль/л, калия 5,63 ммоль/л, креатинина 148,8 мкмоль/л, глюкозы 8,18 ммоль/л, ТЗ 1,44 пмоль/л, Т4 0,45 нг/дл, ТТГ 32,377 мЕд/л, кортизола 365 мкг/дл. Результат электрокардиографического исследования (от 14.05.2024): синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 61 уд/мин, положение электрической оси сердца: отклонение влево.

В период перерыва в противоопухолевой терапии 19.05.2024 была выполнена контрольная МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости, таза с контрастным усилением (рис. 8): сумма таргетных органов  $4 + 10 = 14$  мм, без динамики, однако появился новый очаг наддиафрагмально в S10 левого легкого диаметром 5 мм, что расценено как прогрессирование заболевания.

Пациент с 28.05.2024 по 31.05.2024 был госпитализирован в терапевтическое отделение Боткинской больницы в связи с повторным эпизодом гипотонии. Данные симптомы были обусловлены отменой ГКС (преднизолона). Проводилась комплексная медикаментозная терапия (инфузионная, симптоматическая) с положительным эффектом: отмечена тенденция к нормализации значений артериального давления, показатели гемодинамики стабильные. Согласно рекомендациям терапевта возобновлен прием ГКС в дозе 10 мг/сут. Противопоказаний к терапии кабозантинибом не выявлено, с 31.05.2024 возобновлен прием препарата в дозе 40 мг/сут ежедневно в монорежиме.

Через 1,5 мес после возобновления приема кабозантиниба с 16.07.2024 отмечено появление ладонно-подошвенного синдрома с ухудшением до III степени 30.07.2024 — волдыри, болезненность, сухость, трещины, что потребовало временной отмены таргетной терапии, проведения местного симптоматического лечения. После стойкого купирования явлений ладонно-подошвенного синдрома с 15.08.2024 был возобновлен прием кабозантиниба 40 мг 1 раз в 2 дня.

Через 3 мес после возобновления терапии кабозантинибом в монорежиме была проведена первая контрольная ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ (26.08.2024): очагов патологического метаболизма РФП не выявлено. Немногочисленные очаги в легких без динамики размеров и количества, без метаболической активности; контрольные очаги: 1) в языковых сегментах слева до 4 мм; 2) в S10 справа до 3 мм. Наддиафрагмальный очаг в S10 левого легкого в виде незначительного уплотнения до 3 мм (ранее солидный очаг до 5 мм). Новых очагов не обнаружено. Отмечена стабилизация процесса.

Заключение врачебной комиссии (от 28.08.2024): с учетом данных контрольного обследования (ПЭТ/КТ от 26.08.2024 — стабилизация заболевания), иммуноопосредованных нежелательных явлений (надпочечниковой недостаточности III стадии, потребовавшей отмены препарата ниволумаб и госпитализации в стационар) и нежелательных явлений, связанных с терапией кабо-

зантинибом в дозе 40 мг/сут (ладонно-подошвенный синдром III степени, токсический гепатит II стадии), пациенту рекомендована терапия кабозантинибом 20 мг/сут в монорежиме с возможной эскалацией дозы до 40 мг/сут при удовлетворительной переносимости. С учетом хорошей переносимости монотерапии кабозантинибом с 16.10.2024 проведена эскалация дозы препарата до 40 мг/сут с удовлетворительной переносимостью. Уровень кортизола крови (от 11.11.2024) составил 10 мкг/дл (в пределах нормы).

В связи с появлением жалоб на повышенную утомляемость при физической нагрузке, слабость, периодическую кровоточивость десен, кровоточивость из заднего прохода (трещина) с 16.12.2024 препарат был отменен. Проведено консервативное лечение местно анальной трещины с положительным эффектом. С 05.01.2025 терапия кабозантинибом 20 мг/сут возобновлена.

При очередных контрольных ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ от 10.01.2025 и 14.04.2025 отмечена стабилизация процесса (рис. 9): очагов патологического метаболизма РФП не выявлено. Немногочисленные очаги в легких без динамики по количеству, без активности; контрольные очаги: 1) в языковых сегментах слева до 5 мм (ранее до 4 мм); 2) в S10 справа до 4 мм (ранее до 3 мм). В области оперативного вмешательства дополнительных образований и очагов гиперметаболизма РФП не выявлено.

Прием препарата кабозантиниба 20 мг/сут ежедневно продолжается по настоящее время. Отмечается удовлетворительная переносимость лечения. Проявлений токсичности препарата в настоящее время не наблюдается. Противоопухолевый ответ (в виде стабилизации процесса) сохраняется по настоящее время.

Клинический диагноз: первично-множественные двусторонние метастатические злокачественные новообразования почек: 1) светлоклеточный рак правой почки III стадии pT3aN0M0, состояние после открытой нефрэктомии справа от 06.05.2009; 2) папиллярный рак левой почки IV стадии pT1a cN0M1 (PULM., LYMPH.), клиническая группа 2, состояние после лапароскопической резекции единственной левой почки от 09.11.2022. Прогрессирование: увеличение размеров внутригрудных лимфатических узлов. Состояние после атипичной резекции верхней доли правого легкого, биопсии лимфатического узла паратрахеальной группы от 04.04.2023. Прогрессирование: увеличение размеров метастатических очагов в легких, продолженный рост вторичной внутригрудной лимфаденопатии. Прогноз по классификации IMDC промежуточный (1 балл). Терапия I-й линии по схеме кабозантиниба + ниволумаб с мая 2023 г. (перерыв с марта 2024 г. по май 2024 г. в связи с нежелательным явлением (гипокортицизм), который купирован ГКС). На фоне монотерапии кабозантинибом с 31.05.2024 отмечена стабилизация процесса.

Осложнения: астенический синдром I степени, ладонно-подошвенный синдром III степени от июля 2024 г. (купирован

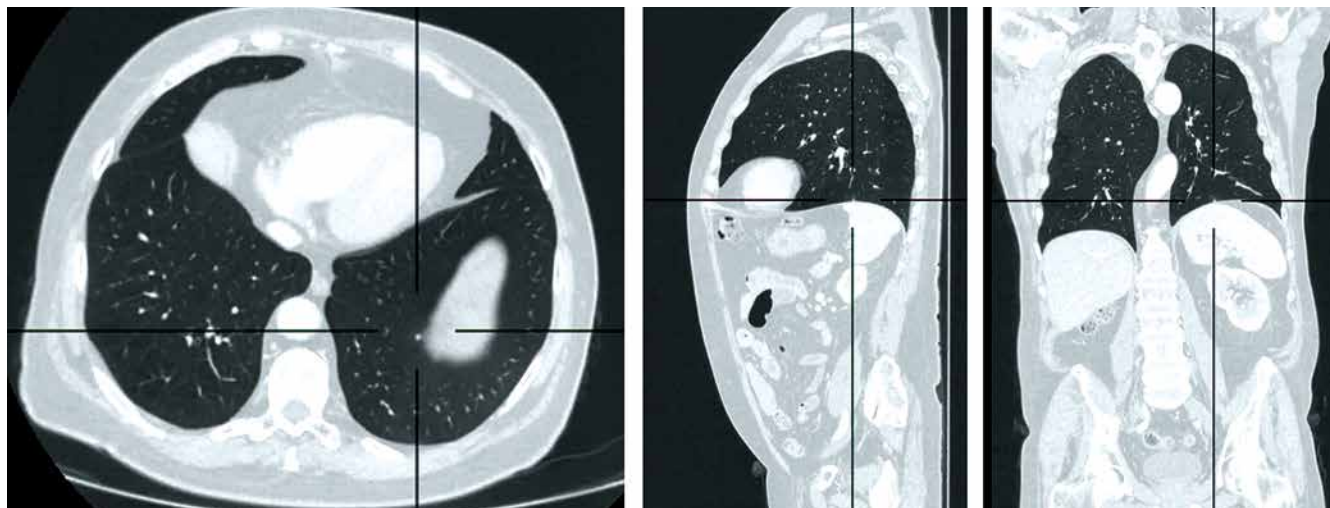


Рис. 8. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 19.05.2024  
Fig. 8. Spiral computed tomography of the thoracic organs from 19.05.2024

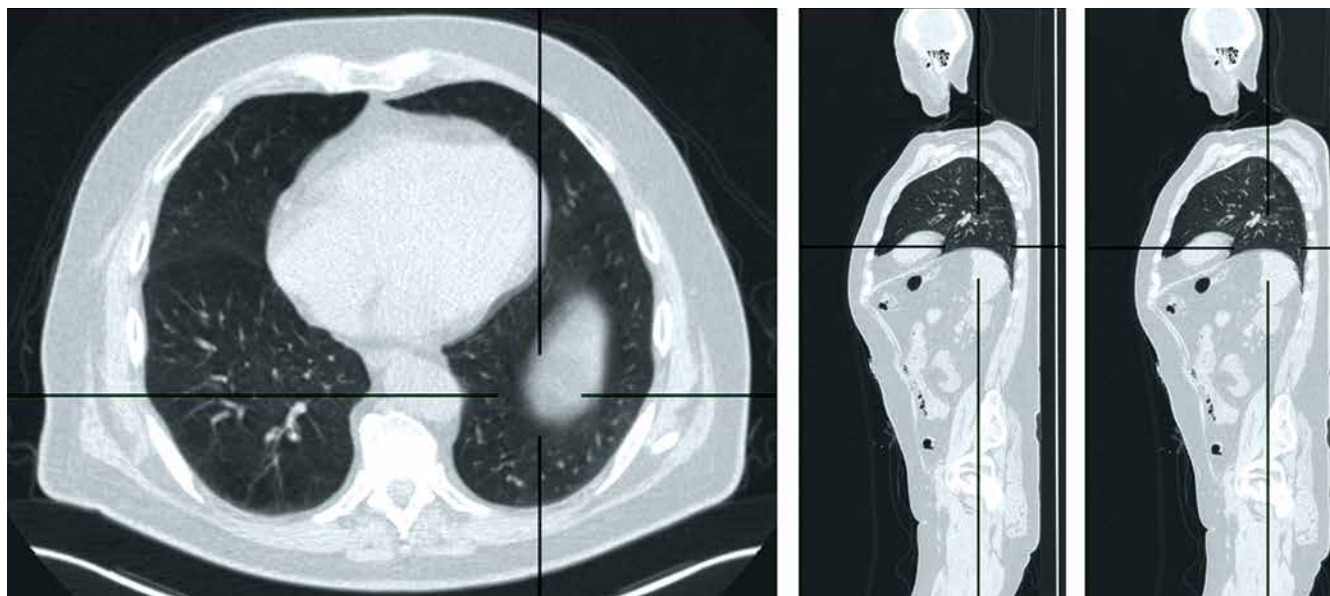


Рис. 9. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией от 10.01.2025  
Fig. 9. Positron emission tomography/computed tomography from 10.01.2025

08.2024 г.), сухость кожи и слизистых оболочек I степени, судорожный синдром I степени, диарея I степени, токсический гепатит II степени (купирован). Надпочечниковая недостаточность III степени (купирована).

#### Обсуждение

В настоящее время для 1-й линии лечения светлоклеточного мПРК доступны различные схемы противоопухолевой лекарственной терапии с высоким уровнем доказательности по данным клинических исследований (табл. 2). Известно, что популяция пациентов со светлоклеточным мПРК прогностически

разнородна, в зависимости от наличия и числа факторов риска по IMDC, включающих клинические и лабораторные показатели:

- уровень гемоглобина меньше нижней границы нормы;
- уровень скорректированного по концентрации сывороточного альбумина кальция выше верхней границы нормы;
- уровень нейтрофилов крови выше верхней границы нормы;
- уровень тромбоцитов крови выше верхней границы нормы;

**Таблица 2. Результаты регистрационных клинических исследований противопухолевой лекарственной терапии при метастатическом светлоклеточном почечно-клеточном раке**

Table 2. Results of pivotal clinical trials of drug therapy in metastatic clear cell renal cell carcinoma

| Режим противоопухолевой терапии<br>Antitumor therapy regimen | Группа прогноза почечно-клеточного рака<br>Renal cell carcinoma prognosis group        | Название клинического исследования (год публикации)<br>Title of the clinical trial (publication date) | Препарат в группе контроля<br>Control drug | Медиана выживаемости без прогрессирования, мес<br>Median progression-free survival, months | Медиана общей выживаемости, мес<br>Median overall survival, months | Частота объективного ответа, %<br>Objective response rate, % |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Сунитиниб<br>Sunitinib                                       | Благоприятный и промежуточный*<br>Favorable and intermediate*                          | – (2007) [9]                                                                                          | Интерферон α<br>Interferon α               | 11 (vs. 5)                                                                                 | 26,4<br>(vs. 21,8)***                                              | 31                                                           |
| Пазопаниб<br>Pazopanib                                       | Благоприятный и промежуточный*<br>Favorable and intermediate*                          | VEG105192 (2010) [10]                                                                                 | Плацебо<br>Placebo                         | 9,2 (vs. 4,2)                                                                              | 22,9<br>(vs. 20,5)***                                              | 30                                                           |
| Кабозантиниб<br>Cabozantinib                                 | Неблагоприятный и промежуточный**<br>Poor and intermediate**                           | CABOSUN (2017) [11]                                                                                   | Сунитиниб<br>Sunitinib                     | 8,6 (vs. 5,3)                                                                              | 26,6<br>(vs. 21,2)***                                              | 20                                                           |
| Ниволумаб + ипилимумаб<br>Nivolumab + ipilimumab             | Неблагоприятный и промежуточный**<br>Poor and intermediate**                           | CheckMate 214 (2020) [12]                                                                             | Сунитиниб<br>Sunitinib                     | 11,2 (vs. 8,3)                                                                             | 48,1 (vs. 26,6)                                                    | 42                                                           |
| Пембролизумаб + акситиниб<br>Pembrolizumab + axitinib        | Неблагоприятный и промежуточный**<br>Poor and intermediate**                           | KEYNOTE-426 (2021) [13]                                                                               | Сунитиниб<br>Sunitinib                     | 15,7 (vs. 11,1)                                                                            | 45,7 (vs. 40,1)                                                    | 60,4                                                         |
| Авелумаб + акситиниб<br>Avelumab + axitinib                  | Благоприятный, промежуточный и неблагоприятный**<br>Favorable, intermediate and poor** | JAVELIN Renal 101 (2019) [14]                                                                         | Сунитиниб<br>Sunitinib                     | 13,8 (vs. 8,4)                                                                             | Незрелые данные<br>Immature data                                   | 55,2                                                         |
| Пембролизумаб + леватиниб<br>Pembrolizumab + lenvatinib      | Благоприятный, промежуточный и неблагоприятный**<br>Favorable, intermediate and poor** | KEYNOTE-581/CLEAR (2021) [15]                                                                         | Сунитиниб<br>Sunitinib                     | 23,9 (vs. 9,2)                                                                             | 24-месячная<br>79,2 %<br>24-months 79.2 %                          | 71,0                                                         |
| Ниволумаб + кабозантиниб<br>Nivolumab + cabozantinib         | Благоприятный, промежуточный и неблагоприятный**<br>Favorable, intermediate and poor** | CheckMate 9ER (2021) [16]                                                                             | Сунитиниб<br>Sunitinib                     | 16,6 (vs. 8,3)                                                                             | 12-месячная<br>85,7 %<br>12-month 85.7 %                           | 55,7                                                         |

\* По классификации MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center).

\*\* По классификации IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium).

\*\*\* Различия не достигли статистической значимости.

\* Per the Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) classification.

\*\* Per the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) classification.

\*\*\* Differences are not statistically significant.



- низкий соматический статус (<80 баллов по шкале Карновского);
- время от диагноза до лечения метастатической болезни <1 года.

Выделяют группы благоприятного (0 факторов), промежуточного (1–2 фактора) и неблагоприятного (>2 факторов) прогноза [17]. Выбор схемы терапии определяют группа прогноза заболевания по IMDC, а также наличие сопутствующих заболеваний, которые могут влиять на профиль переносимости и безопасности конкретных схем лекарственных препаратов. В то же время для лечения несветлоклеточного мПКР имеется ограниченный выбор схем противоопухолевой терапии с уровнем доказательности только по данным клинических исследований II фазы. Рандомизированных исследований III фазы для данной категории пациентов к настоящему времени не проведено [18].

Кабозантиниб — высокоафинный мультикиназный ингибитор 2-го поколения, доказавший свою эффективность в 1-й линии противоопухолевой терапии у пациентов как со светлоклеточным мПКР, так и с несветлоклеточным папиллярным мПКР. Механизм действия таргетного препарата включает ингибирование различных рецепторных тирозинкиназ — рецепторов фактора роста эндотелия сосудов VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, рецептора фактора роста гепатоцитов MET, а также AXL, RET, рецепторов факторов роста стволовых клеток KIT, FLT3, ROS1, MER, TYRO3, TRKB и TIE-2 [19]. Принципиально важным отличием кабозантиниба от тирозинкиназных ингибиторов 1-го поколения (акситиниб, пазопаниб, сорафениб, сунитиниб) стала способность блокировать киназы MET и AXL, гиперэкспрессия которых ассоциирована с неблагоприятным прогнозом и резистентностью к противоопухолевой терапии [20]. Основанием для включения кабозантиниба в современные стандарты лечения ПКР стали результаты клинических исследований.

В открытом рандомизированном исследовании II фазы CABOSUN ( $n = 157$ ) в 1-й линии лечения светлоклеточного мПКР в группах промежуточного и неблагоприятного прогноза по IMDC было показано преимущество монотерапии кабозантинибом (60 мг/сут) по сравнению со стандартным режимом монотерапии сунитинибом (50 мг/сут, цикл 28 дней, интервал между циклами 14 дней) в отношении первичной конечной точки исследования — выживаемости без прогрессирования (ВБП) (отношение рисков (ОР) 0,48; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,31–0,74), а также частоты объективного ответа (ЧОО) (20 % против 9 %) [11]. Преимущество кабозантиниба сохранялось независимо от демографических характеристик, соматического статуса, времени от установления диагноза до лечения, предшествующей нефрэктомии, числа, размеров и локализации опухолевых очагов, а также от группы про-

гноза по IMDC. В группе промежуточного прогноза ( $n = 127$ ) медиана ВБП пациентов, получавших кабозантиниб в монорежиме, достигла 11,4 мес против 6,1 мес в группе сунитиниба (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,32–0,82). При медиане периода наблюдения 30,8 мес в отношении общей выживаемости (ОВ) был отмечен тренд в пользу кабозантиниба: 26,6 мес против 21,2 мес (ОР 0,80; 95 % ДИ 0,53–1,21; двусторонний  $p = 0,29$ ). Исследование не обладало достаточной статистической мощностью для оценки ОВ. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями в группе кабозантиниба стали диарея (73 %), артериальная гипертензия (67 %), слабость (64 %), повышение уровней АСТ (60 %) и АЛТ (55 %), анорексия (47 %) и ладонно-подошвенный синдром (42 %). Частота нежелательных явлений III–IV степеней тяжести оказалась сопоставимой в группах кабозантиниба и сунитиниба (68 и 65 % соответственно). Редукция дозы препарата требовалась чаще в группе кабозантиниба (58 %), чем в группе сунитиниба (49 %), однако частота отмены терапии вследствие тяжелой токсичности была одинаковой в обеих группах (21 и 22 % соответственно). Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степеней тяжести у больных, получавших терапию кабозантинибом, были гипертензия (28 %), диарея (10 %), слабость (6 %) и тромбоцитопения (1 %).

В рандомизированном исследовании III фазы CheckMate 9ER ( $n = 651$ ) в 1-й линии лечения светлоклеточного мПКР всех групп прогноза кабозантиниб (40 мг/сут) в комбинации с ниволумабом по сравнению со стандартным режимом монотерапии сунитинибом продемонстрировал преимущество в отношении первичной конечной точки исследования — ВБП, а также вторичных точек исследования — ОВ и ЧОО [16]. При медиане периода наблюдения 18,1 мес медиана ВБП в группе комбинации кабозантиниба и ниволумаба составила 16,6 мес по сравнению с 8,3 мес в группе сунитиниба (ОР 0,51; 95 % ДИ 0,41–0,64;  $p < 0,001$ ); 12-месячная ОВ достигла 85,7 и 75,6 % соответственно (ОР 0,60; 95 % ДИ 0,40–0,89;  $p = 0,001$ ). ЧОО в группе комбинации кабозантиниба и ниволумаба составила 55,7 % по сравнению с 27,1 % в группе сунитиниба ( $p < 0,001$ ). У больных с саркоматоидным компонентом в опухоли комбинация кабозантиниба и ниволумаба по сравнению с сунитинибом значимо увеличивала ОВ, ВБП и ЧОО. Нежелательные явления III–IV степеней тяжести были отмечены у 75,3 % больных группы комбинации. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями в группе комбинации кабозантиниба и ниволумаба оказались диарея (63,8 %), ладонно-подошвенный синдром (40 %), артериальная гипертензия (34,7 %), гипотиреоз (34,1 %), слабость (32,2 %) и повышение уровня АЛТ (28,1 %); самыми частыми нежелательными явлениями III–IV степеней тяжести — артериальная гипертензия (12,5 %),

ладонно-подошвенный синдром (7,5 %) и диарея (6,9 %). Симптоматическая терапия ГКС для купирования иммуноопосредованных нежелательных явлений потребовалась 19,1 % пациентов группы комбинации кабозантиниба и ниволумаба, в том числе 10,3 и 3,8 % пациентов потребовалась длительная терапия ГКС в течение  $\geq 14$  и  $\geq 30$  дней соответственно. Отмена терапии вследствие непереносимой токсичности потребовалась 19,7 % пациентов группы комбинации кабозантиниба и ниволумаба (6,6 % отменили только терапию ниволумабом, 7,5 % – только терапию кабозантинибом, 5,6 % – одновременно терапию ниволумабом и кабозантинибом) по сравнению с 16,9 % в группе сунитиниба.

В открытом рандомизированном исследовании II фазы SWOG 1500 ( $n = 152$ ) у пациентов с папиллярным мПРК кабозантиниб 60 мг/сут в монорежиме ( $n = 44$ ) по сравнению со стандартным режимом монотерапии сунитинибом ( $n = 46$ ) продемонстрировал статистически значимое преимущество в отношении ВБП (медиана ВБП 9,0 мес против 5,6 мес; ОР 0,60; 95 % ДИ 0,37–0,97;  $p = 0,019$ ) и ЧОО (23 % против 4 %;  $p = 0,010$ ) [21]. Медиана ОВ оказалась выше в группе кабозантиниба (20 мес) по сравнению с группой сунитиниба (16,4 мес) (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,47–1,51). Случаи полного ответа были отмечены только в группе кабозантиниба (5 %). Частота нежелательных явлений III–IV степеней тяжести была сопоставимой в группах кабозантиниба и сунитиниба (74 и 69 % соответствен-

но). Наиболее часто встречаемыми нежелательными явлениями III–IV степеней тяжести в группе кабозантиниба были артериальная гипертензия (32 %), ладонно-подошвенный синдром (20 %) и слабость (13 %). В группе кабозантиниба был отмечен 1 случай тромбоза мезентериального осложнения IV степени.

### Заключение

В представленном редком клиническом наблюдении у пациента с двусторонним метакронным мПРК, поздней метакронной опухолью контралатеральной почки спустя 13 лет после выявления первичной опухоли, разными гистологическими типами опухоли (светлоклеточный и несветлоклеточный папиллярный ПРК) была продемонстрирована эффективность терапии кабозантинибом как в комбинации с иммуноонкологическим препаратом ниволумаб, так и в монорежиме. Был достигнут объективный ответ на лечение. У пациента была отмечена непереносимая иммуноопосредованная токсичность – надпочечниковая недостаточность III степени тяжести, потребовавшая отмены ниволумаба. Продолженная терапия кабозантинибом продемонстрировала удовлетворительную переносимость при контролируемых нежелательных явлениях. Общая длительность ответа (контроля над заболеванием) на таргетную терапию кабозантинибом составила по настоящее время 24 мес. Качество жизни пациента сохранено.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 275 с.
2. Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 275 p. (In Russ.).
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 262 с.
4. State of oncological care in Russia in 2023. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 262 p. (In Russ.).
5. Doppalapudi S.K., Leopold Z.R., Thaper A. et al. Clearing up clear cell: clarifying the immuno-oncology treatment landscape for metastatic clear cell RCC. *Cancers (Basel)* 2021;13(16):4140. DOI: 10.3390/cancers13164140
6. Bruckschen F., Gerharz C.D., Sagir A. Renal cell carcinoma with unusual metachronous metastasis up to 22 years after nephrectomy: two case reports. *J Med Case Rep* 2021;15(1):490. DOI: 10.1186/s13256-021-03098-5
7. Петров Л.О., Измайлов А.А., Устименко А.В. и др. Позднее прогрессирование рака почки через 32 года после комбинированного лечения: клиническое наблюдение. *Онкоурология* 2024;20(2):110–5. DOI: 10.17650/1726-9776-2024-20-2-110-115
8. Petrov L.O., Izmailov A.A., Ustimenko A.V. et al. Late progression of renal cell carcinoma after 32 years: clinical case. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(2):110–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2024-20-2-110-115
9. Кельн А.А., Лыков А.В., Купчин А.В. Билатеральный почечно-клеточный рак. Тюменский медицинский журнал 2015;17(1):46–8.
10. Kel'n A.A., Lykov A.V., Kupchin A.V. Bilateral renal cell carcinoma. *Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal = Tyumen Medical Journal* 2015;17(1):46–8. (In Russ.).
11. Давыдов М.И., Матвеев В.Б. Хирургическое лечение местнораспространенного и метастатического рака почки. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002.
12. Davydov M.I., Matveev V.B. Surgical treatment of regional and metastatic renal cancer. Moscow: Izdatelskaya gruppa RONTs im. N.N. Blokhina RAMN, 2002. (In Russ.).
13. Moch H., Amin M.B., Berney D.M. et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the urinary system

- and male genital organs—part a: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 2022;82(5):458–68. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.06.016
9. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib *versus* interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115–24. DOI: 10.1056/NEJMoa065044
  10. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9764
  11. Choueiri T.K., Halabi S., Sanford B.L. et al. Cabozantinib *versus* sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol* 2016;35(6):591–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.7398
  12. 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
  13. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714
  14. 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
  15. Choueiri T.K., Eto M., Motzer R.J. 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
  16. Choueiri T.K., Powles T., Buratto M. et al. Nivolumab plus cabozantinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:829–41. DOI: 10.1056/NEJMoa2026982
  17. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5794–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4809
  18. Wilson N.R., Acikgoz Y., Hasanov E. Advances in non-clear cell renal cell carcinoma management: from heterogeneous biology to treatment options. *Int J Cancer* 2024;154(6):947–61. DOI: 10.1002/ijc.34756
  19. Yakes F.M., Chen J., Tan J. et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther* 2011;10(12):2298–308. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0264
  20. Peltola K.J., Penttilä P., Rautiö J. et al. Correlation of c-Met expression and outcome in patients with renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(4):487–94. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.01.021
  21. Pal S.K., Tangen C., Thompson I.M. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021;397(10275):695–703. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00152-5

#### Вклад авторов

А.А. Киричек: разработка концепции, получение клинических данных, написание статьи, обзор публикаций;

Е.А. Соколов: хирургическое лечение, научное руководство;

С.С. Лебедев: научное руководство, научное редактирование;

К.О. Цеденова: разработка концепции, лекарственная терапия.

#### Authors' contributions

A.A. Kirichek: concept development, clinical data acquisition, article writing, publication review;

E.A. Sokolov: surgical treatment, scientific management;

S.S. Lebedev: scientific supervision, scientific editing;

K.O. Tsedenova: concept development, drug therapy.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Киричек / A.A. Kirichek: <https://orcid.org/0000-0002-3672-2369>

Е.А. Соколов / E.A. Sokolov: <https://orcid.org/0000-0002-8887-5789>

С.С. Лебедев / S.S. Lebedev: <https://orcid.org/0000-0001-5366-1281>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 23.06.2025. Принята к публикации: 11.07.2025. Опубликовано онлайн: 22.07.2025.

Article submitted: 23.06.2025. Accepted for publication: 11.07.2025. Published online: 22.07.2025.