

РАК ПОЧКИ:
МЕТАСТАЗЫ В
ГОЛОВНОЙ МОЗГ
стр. 5

ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ЭВЕРОЛИМУСА
У БОЛЬНОЙ МПКР
стр. 7

НОВЫЕ
МИШЕНИ
ТЕРАПИИ МПКР
стр. 8

ЛИМФАДЕН-
ЭКТОМИЯ:
«ЗА» И «ПРОТИВ»
стр. 10

«ТАРГЕТНАЯ»
ДИАГНОСТИКА
РАКА ПОЧКИ
стр. 11



R U S S C O

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Официальная газета общества | Выпуск 2 • 2013

ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ РАК ПОЧКИ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ



Д.А. НОСОВ
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН,
Москва

Ежегодно в мире заболевает и погибает от почечно-клеточного рака (ПКР) приблизительно 250 тыс. и 100 тыс. человек соответственно. В России в 2008 г. зарегистрировано 17563 новых случаев ПКР и 8370 человек умерло вследствие прогрессирования заболевания [1]. Приблизительно в 50% всех случаев заболевание уже имеет или приобретает позднее генерализованный характер. [2]. Поэтому, проблема лечения диссеминированных форм почечно-клеточного рака (мПКР) по-прежнему занимает чрезвычайно важное место в клинической онкологии.

Иммунотерапевтические методы с включением интерферона-альфа (ИНФ) и/или интерлейкина-2 (ИЛ-2) широко использовались в клинической практике с 80-х годов прошлого века и до недавнего времени являлись единственным стандартом лекарственного лечения больных мПКР. При использовании цитокинов частота объективных эффектов в общей популяции больных остается невысокой – всего 10-15%, а медиана продолжительности жизни и 5-летняя выживаемость не превышает 12 мес. и 5% соответственно [3].

Анализ отдаленных результатов лечения больных мПКР демонстрировал, что данная популяция пациентов разнородна по своим прогностическим характеристикам. В соответствии с прогностической моделью MSKCC, которая с 2000 года рассматривалась в качестве универсальной, медиана продолжительности жизни больных варьировала от

4 мес. в группе неблагоприятного прогноза до 12 и 20 мес. в группах промежуточного и благоприятного прогноза соответственно [4].

С внедрением в клиническую практику препаратов с целенаправленным («таргетным») механизмом действия (ингибиторы VEGF/VEGFR и mTOR) значительно улучшились результаты терапии больных мПКР всех прогностических групп. В среднем время до прогрессирования и медиана общей продолжительности жизни больных метастатическими формами ПКР выросли с 7 до 12 мес. и с 12 до 24 мес. соответственно [5-8].

Молекулярно-генетические механизмы, ответственные за развитие ПКР

ПКР – гетерогенное заболевание, представленное несколькими основными гистологическими вариантами: светлоклеточный (до 80% всех случаев), папиллярный (I и II типа) (10-15%), хромофобный рак (4-6%) и рак из собирательных трубочек (<1%), каждому из которых свойственны определенные цитогенетические нарушения [9-11].

Светлоклеточный подтип является наиболее встречаемым в клинической практике и соответственно наиболее изученным вариантом ПКР. Опираясь на результаты молекулярно-генетических исследований, проведенных у больных с синдромом Хиппеля-Линдау (VHL) – одним из наследственных вариантов почечно-клеточного рака, который развивается вследствие герминальной мутации одноименного гена VHL (3p25), была высказана гипотеза, что нарушение активности данного гена и контролируемых им внутриклеточных сигнальных путей является одним из ранних и ключевых событий в канцерогенезе, в том числе и при спорадических формах светлоклеточного ПКР (сПКР) [57;63;130;165]. Оказалось, что при спорадическом сПКР соматические мутации или гиперметилирование промотора VHL-гена, приводящие к потере функциональной активности гена, также обнаруживаются, но несколько реже – в 30-70% и 5-10% случаев соответственно [12-14].

Ген VHL по природе своей является геном-супрессором и обеспечи-

вает внутриклеточную регуляцию уровня транскрипционного фактора HIF-1a и HIF-2a (фактор, индуцируемый гипоксией), связываясь с HIF и инактивируя его в результате протеасомной деградации. При опухолевой трансформации и нарушении функции VHL-гена повышается внутриклеточный уровень HIF, который в свою очередь стимулирует активность генов, ответственных за синтез сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF-A-C), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), трансформирующего фактора роста (TGF- α), инсулиноподобного фактора роста (IGF), карбоангидразы-IX (CA-IX) и ряда других факторов, регулирующих процессы неоангиогенеза, апоптоза, метаболической и пролиферативной активности на различных этапах развития светлоклеточного ПКР.

В результате были выделены потенциальные мишени для противоопухолевого воздействия, которые играют ключевую роль в канцерогенезе сПКР – фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), тирозинкиназные рецепторы к ростовым факторам (VEGFR, PDGFR, EGFR, FGFR), сигнальный белок m-TOR. При других гистологических вариантах ПКР – папиллярном раке, хромофобном и тубулярном раке, мутации гена VHL не выявляются, но встречаются иные молекулярные нарушения [15-19].

Таким образом, идентификация молекулярных мишеней привела к созданию целого ряда таргетных препаратов с целенаправленным механизмом действия, которые позволили значительно улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения больных спорадическими формами ПКР. В данной статье мы более подробно остановимся на светлоклеточном подтипе ПКР, поскольку данная форма является наиболее изученной в клиническом отношении.

Таргетные лекарственные подходы и результаты клинических исследований

В настоящее время на основании результатов крупных рандомизированных исследований для клинического использования помимо иммунотерапии одобрены 7 препаратов, воздействующих на различ-

ные мишени: сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб (ингибиторы VEGFR), бевацизумаб (анти-VEGF моноклональные антитела), темзиролимус и эверолимус (ингибиторы mTOR) (таблица №1 Стр.2). В основном, данные препараты изучались при светлоклеточном (или с преобладанием светлоклеточного компонента) варианте ПКР у больных с различными прогностическими характеристиками, определяемыми в соответствии с классификацией MSKCC.

Моноклональные антитела

Бевацизумаб (Авастин) – является моноклональным антителом к VEGF. Известно, что семейство VEGF представлено несколькими видами факторов роста (A-F) в зависимости от той роли, которую они играют в развитии сосудистой сети и специфичности к тому или иному виду рецепторов (VEGFR-1-3). VEGF-A, воздействуя на располагающиеся на мембране эндотелиальных клеток рецепторы (VEGFR-1 и VEGFR-2), стимулирует сосудобразование как за счет повышения проницаемости уже существующих капилляров с последующим выходом протеаз, протеинов и факторов роста в периваскулярное пространство, так и за счет усиления пролиферации и миграции эндотелиальных клеток и их предшественников. В свою очередь, VEGF-C и D активируют лимфангиогенез, связываясь с VEGFR-2-3 на поверхности лимфоэндотелиальных клеток.

В 2-х независимых рандомизированных исследованиях (AVOREN и CALGB90206) было убедительно продемонстрировано преимущество комбинации бевацизумаб+ИНФ над иммунотерапией ИНФ [20;21]. В данные исследования включались ранее не леченные больные с благоприятным или промежуточным прогнозом, определяемым в соответствии с критериями MSKCC. Бевацизумаб назначался в дозе 10 мг/кг внутривенно каждые 2 недели, ИНФ-а – в дозе 9 млн. Ед. п/каждоно 3 раза в неделю. Результаты исследований практически совпадали. В исследовании AVOREN ис-

Продолжение на стр. 2

БЛИЖАЙШИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ОБЩЕСТВА ОНКОЛОГОВ- ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

21 ФЕВРАЛЯ
Семинар «Как лечить рак толстой кишки?»
Москва

25 ФЕВРАЛЯ
Конференция «Поддерживающая терапия в онкологии»
Уфа

МАРТ
Круглый стол «Рак почки: современные возможности лечения»
Саранск

14 МАРТА
Семинар «Как лечить кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы?»
Москва

22-23 МАРТА
Межрегиональная конференция «Меланома кожи»
Челябинск

29 МАРТА
Конференция «Практические аспекты хирургического и лекарственного лечения рака яичников»
Екатеринбург

5 АПРЕЛЯ
Конференция «Современные методы лечения распространенных опухолей желудочно-кишечного тракта»
Самара

17 АПРЕЛЯ
Отечественная Школа Онкологов «Таргетная терапия»
Ростов-на-Дону

18 АПРЕЛЯ
Научный симпозиум «Лечение опухолей головного мозга»
Ростов-на-Дону

АПРЕЛЬ
Конференция «Рак легкого»
Москва

Начало на стр. 1

(«Диссеминированный рак почки: ...»)

пользование комбинации двух препаратов позволило увеличить частоту объективных эффектов с 8% до 31%, а время до прогрессирования с 5 до 10 мес. (p<0,0001). Медиана продолжительности жизни у больных, получавших комбинацию препаратов, также была несколько выше, но разница в показателях (23 мес. vs 21 мес.) не достигла статистической значимости. Объяснением отсутствия достоверных различий в показателях общей выживаемости между группами является переход 60% больных, получавших ИНФ в монорежиме, на другие варианты таргетной терапии в случае регистрации у них прогрессирования заболевания. Основными видами токсичности (3-4 ст.) в обоих исследованиях при использовании комбинации бевацизумаб+ИНФ были слабость (37%) и анорексия (17%), артериальная гипертензия (АГ) (11%) и протеинурия (15%). В исследование включались только с контролируемым уровнем АД до начала лечения.

Низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназных рецепторов (ТКИ)

Проникая внутрь клетки и конкурируя с АТФ за АТФ-связывающий внутриклеточный домен тирозинкиназного рецептора, данные препараты предотвращают фосфорилирование тирозиновых остатков внутриклеточных белков, тем самым блокируя дальнейшую передачу сигнала к ядру клетки. Мишенью для низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназ при ПКР являются рецепторы семейства VEGFR, PDGFR и др. При этом предклинические данные указывают на то, что различные препараты, воздействующие на одни те же мишени, различаются по способности блокировать их при определенных концентрациях (таблица №2) [22]. Поэтому, даже препараты одного и того же класса могут отличаться по своим фармакодинамическим и фармакокинетическим параметрам, а также токсическому профилю.

В отличие от бевацизумаба ингибиторы ТКИ назначаются per os и их прием в меньшей степени ассоциируется с риском развития кровотечения и артериальных тромбозов [23].

Сорафениб (Нексавар) — ингибитор тирозинкиназных рецепторов VEGFR-1-3, PDGFR-b, c-KIT, рецептора к фактору роста фибробластов (FGFR) и внутриклеточной Raf-киназы. Данный препарат является первым таргетным препаратом, зарегистрированным FDA для лечения мПКР. Основанием для ре-

Таблица №1. Эффективность таргетных препаратов при мПКР

Клинические исследования	Фаза	Число больных, группа риска	Линия терапии	ОЭ	ОВДП медиана, мес.	Общая выживаемость медиана, мес.
Сунитиниб vs ИНФ [30]	3	750 Хороший и промежуточный	1	39% v 8%	11 v 5,1 p<0,00001	26 v 21 p=0,051
Бевацизумаб+ИНФ vs ИНФ (AVOREN) [20]	3	649 Хороший и промежуточный	1	31% v 12%	10,4 v 5,5 p<0,00001	23 v 21 p=0,12
Бевацизумаб+ИНФ vs ИНФ (CALGB) [21]	3	732 Хороший и промежуточный	1	25% v 13%	8,4 v 4,9 p<0,00001	18 v 17 p=0,69
Темсиролимуc vs ИНФ [38]	3	626 Плохой прогноз	1	8% v 4%	5,5 v 3,1 p<0,001	10,9 v 7,3 p=0,0069
Пазопаниб vs плацебо [32]	3	435 Хороший и промежуточный	1 или 2 (после ИНФ)	30% v 3%	11,1 v 2,8 p<0,00001	Нет данных
Сорафениб vs плацебо [24]	3	903 Хороший и промежуточный	2 (после ИНФ)	10% v 2%	5,5 v 2,8 p<0,00001	17,8 v 14,3 p=0,146
Эверолимуc vs плацебо [42]	3	416 Все группы риска	2 (после ТКИ)	2% v 0%	4,0 v 1,9 p<0,001	14,7 v 14,3 p=0,17
Акситиниб vs сорафениб [33]	3	723 Все группы риска	2 (после ИТ или сунитиниб или mTOR)	19% vs 9%	6,7 v 4,7 p<0,001	Нет данных
Пазопаниб vs сунитиниб	3	927 90% больных благоприятный или промежуточный	1 линия	31% vs 25%	8,4 vs 9,5 HR (95%CI)=1.047 (0.898-1.22)	28,4 vs 29,3 p=0.27
Тивозаниб vs сорафениб [36]	3	517 Все группы риска 90% больных благоприятный или промежуточный	1 или 2 (после ИТ)	33% vs 23%	11,9 vs 9,1 p=0.04	Нет данных

*ТКИ — тирозинкиназные ингибиторы VEGFR, mTOR — ингибиторы белка mTOR; ИТ — иммунотерапия, ИНФ — интерферон-альфа, ОЭ — частота объективных эффектов в сравнении с контрольной группой, ВДП — время до прогрессирования в сравнении с контрольной группой.

гистрации послужили результаты 3 фазы рандомизированного исследования, в котором сорафениб доказал свою эффективность у больных с прогрессированием заболевания на фоне или после иммунотерапии [24]. Препарат назначался в дозе 800 мг/сутки. Несмотря на относительно невысокую частоту объективных эффектов (10%), определяемых в со-

ответствии с критериями RECIST, время до прогрессирования в группе больных получавших сорафениб (n=451) было в два раза выше, чем в контрольной группе (n=452), принимавшей плацебо — 5,5 и 2,8 мес. соответственно. Отсутствие достоверной разницы в показателях общей выживаемости между группами обусловлено тем, что 48% паци-

ентов из группы плацебо при прогрессировании заболевания имели возможность получать сорафениб. Основными побочными эффектами (1-4 ст.) ассоциированными с приемом препарата являлись диарея (43%), кожная сыпь (40%), ладонно-подошвенный синдром (30%) и артериальная гипертензия (17%).

В другом менее масштабном исследовании 2 фазы, в которое было включено всего 189 больных, эффективность сорафениба в 1-ой линии терапии оказалась сопоставима с эффективностью ИНФ [25]. При эскалации дозы сорафениба с 800 до 1200 мг/сутки в случае прогрессирования болезни у 44% больных наблюдалось некоторое сокращение размеров опухолевых очагов, но объективных эффектов, которые отвечали бы критериям RECIST, зарегистрировано не было. В представленной работе не приводятся данные по фармакокинетическому анализу препарата и вполне вероятно,

что одна из причин негативных результатов исследования заключается в назначении сорафениба в субоптимальной дозе для отдельных больных.

В то же время, в соответствующих рандомизированных исследованиях убедительно продемонстрировано, что сорафениб не самый эффективный из ингибиторов VEGFR и при использовании его во второй линии уступает по своей эффективности препаратам нового поколения — акситинибу и тивозанибу (табл.№1).

Сунитиниб (Сутент) — также является ингибитором тирозинкиназных рецепторов (VEGFR-1-3, PDGF-a/b, c-Kit, Ret, FGFR). Дополнительной мишенью для сунитиниба является RET тирозинкиназный рецептор, мутации которого в основном наблюдаются у больных с синдромом множественной эндокринной неоплазии, при семейных формах медуллярного рака щитовидной железы и при нейроэндокринных опухолях [26;27]. Роль RET и его сигнального пути изучается в канцерогенезе при различных вариантах ПКР и у больных с резистентными к другим таргетным агентам формами сПКР.

Первоначально данный препарат доказал свою эффективность во 2 фазе клинических исследований у больных с прогрессированием болезни на фоне иммунотерапии [28-29]. В последующем рандомизированном исследовании 3 фазы, в котором проводилось прямое сравнение эффективности сунитиниба 50 мг/сутки (4 недели приема, 2 недели перерыв) с монотерапией интерфероном у ранее не леченных больных сПКР с хорошим и промежуточным прогнозом, было продемонстрировано преимущество сунитиниба при назначении его в 1-ой линии терапии [30]. Частота объективных эффектов достигла 39%, а время до прогрессирования увеличилось с 5,1 до 11 мес. в сравнении с терапией ИНФ. Так же как и в предыдущих исследованиях, разница в показателях общей выживаемости не достигла статистической значимости, поскольку более 60% больных при прогрессировании на фоне иммунотерапии в качестве второй линии получали различные варианты лечения с включением таргетных препаратов. В целом переносимость терапии была удовлетворительной. Клинически значимыми видами токсичности (3-4 ст.) являлись слабость (17%), гипертензия (10%), нейтропения (8%), ладонно-подошвенный синдром (8%), снижение фракции выброса левого желудочка (2,9%). У 14% и 13% больных развился гипотиреозидизм различной степени тяжести и зарегистрировано снижение фракции выброса левого желудочка (1-3 ст.) соответственно.

Для оценки эффективности сунитиниба у больных, которые не отвечают критериям включения в международные клинические исследования и в большей степени соответствуют популяции пациентов, наблюдаемых в повседневной клинической практике, была инициирована международная программа расширенного доступа к препарату. В данную программу в общей сложности было включено более 4500 больных, в том числе с плохим прогнозом, низким соматическим статусом, метастазами в головной мозг и

Таблица №2. Фармакодинамическая характеристика низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназ VEGFR [22]

Препарат и IC50*	VEGFR-1	VEGFR-2	VEGFR-3	c-KIT	PDGFR-b	FGFR-1	Другие мишени
Сорафениб	Нет данных	90	20	68	80	58	Raf
Сунитиниб	2	10	17	10	8	880	Ret, FLT-3
Пазопаниб	10	30	47	74	84	72	Ret
Акситиниб	1,2	0,25	0,29	1,6	1,7	230	—
Тивозаниб	0,21	0,16	0,24	1,63	1,72	422	—

*IC50 — концентрация препаратов (nM), обеспечивающая 50% ингибирование (подавление фосфорилирования) рецепторов, стимулированных специфическим лигандом.

несветлоклеточным вариантом ПКР. Объективные эффекты зарегистрированы у 12% больных с метастазами в мозг и у 11% пациентов с несветлоклеточным гистологическим вариантом [31]. Результаты данной клинической программы, а также аналогичного исследования с сорафенибом, продемонстрировали, что спектр противоопухолевой активности изучаемых препаратов оказалась более широким и не ограничился критериями включения больных в указанные выше рандомизированные исследования.

Пазопаниб — селективный ингибитор VEGFR-1-3, PDGFRb и c-KIT, назначаемый перорально в дозе 800 мг/сутки. В рандомизированном клиническом исследовании изучалась эффективность препарата у ранее не леченных больных и у пациентов после прогрессирования на фоне иммунотерапии [32]. Как и в предыдущих исследованиях, популяция включаемых больных (n=435) была представлена группой благоприятного и промежуточного прогноза со светлоклеточным гистологическим вариантом. В контрольной группе больные получали плацебо (n=145). При прогрессировании предусматривалась возможность перевода больных с плацебо на пазопаниб, который в итоге получили лишь 70 пациентов из данной группы (48%). В общей популяции больных, получавших пазопаниб, частота объективных эффектов достигла 30% и не зависела от ранее проведенной терапии. Среднее время до реализации объективного эффекта в соответствии с критериями RECIST (уменьшение размеров опухолевых образований >30%) составило 12 недель. Полная регрессия была зарегистрирована всего у одного больного. Необходимо также отметить, что при большей общей эффективности таргетных препаратов, частота полных регрессий в сравнении с иммунотерапевтическими режимами существенно не увеличилась. Наиболее часто встречаемыми видами токсических осложнений 3-4 ст. были артериальная гипертензия (4%) и диарея (4%). результатам рандомизированных исследований эффективность пазопаниба сопоставима с сунитинибом, профиль токсичности и переносимости двух препаратов может существенно отличаться. На конференции ESMO 2012 г. были представлены результаты рандомизированного исследования, в котором проводилось прямое сравнение препаратов между собой у ранее не леченных больных мПКР [52]. Основной целью данного исследования являлось доказательство того, что пазопаниба не уступает по эффективности сунитинибу (не меньше; «non-inferiority»), а также оценка токсического профиля обоих препаратов и качества жизни больных. Результаты исследования продемонстрировали сопоставимую противоопухолевую активность пазопаниба и сунитиниба при использовании их в первой линии, а также их различных токсический профиль. Медиана времени до прогрессирования составила 8,4 и 9,5 мес. в обеих группах соответственно. На фоне терапии сунитинибом чаще регистрировались слабость, ладонно-подошвенный синдром, тромбоцитопения. В то время как при использовании пазопаниба чаще наблюдалось повышение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ)

и изменение цвета волос. Качество жизни пациентов, оценка которого проводилась на 28-ой день терапии, было несколько выше у пациентов, получавших пазопаниб.

В настоящее время не так много клинических исследований, в которых проводилось бы прямое сравнение таргетных препаратов между собой. Особенно актуальным является сравнение эффективности различных поколений ингибиторов VEGFR.

Акситиниб и тивозаниб — новые ингибиторы TK рецепторов, которые обладают большей аффинностью к VEGFR-1-3 и, соответственно, могут блокировать потенциальные мишени при меньших концентрациях, что может сопровождаться меньшей токсичностью и лучшей переносимостью, а также более высокой эффективностью. И действительно, данные таргетные препараты при использовании их в монотерапии оказались более эффективными, чем другой ингибитор VEGFR — сорафениб.

В рандомизированном клиническом исследовании 3 фазы проводилось сравнение эффективности акситиниба (10 мг/день) и сорафениба (800 мг/день) у 723 пациентов, получавших ранее не более одной линии терапии. Терапия акситинибом способствовала достоверному увеличению частоты объективных эффектов и медианы времени до прогрессирования с 9 до 19% и с 4,7 до 6,7 мес. соответственно вне зависимости от характера предшествующего лечения. При этом, в подгруппе больных, которые ранее получали сунитиниб в качестве терапии первой линии, акситиниб также был более эффективен, чем сорафениб [33-34]. Результаты данного исследования указывают на отсутствие полной перекрестной резистентности между низкомолекулярными ингибиторами семейства VEGFR и на возможность успешного повторного клинического использования более селективных препаратов с тем же механизмом действия.

При оценке эффективности тивозаниба в рамках 2 фазы клинического исследования, данный препарат продемонстрировал свою высокую противоопухолевую активность у больных мПКР, ранее не получавших таргетную терапию. Медиана времени до прогрессирования в подгруппе больных с удаленной первичной опухолью и светлоклеточным вариантом мПКР (n=176) достигла 14,8 мес. [35]. В последующем исследовании 3 фазы, в котором проводилось прямое сравнение тивозаниба и сорафениба, частота объективных эффектов и время до прогрессирования были достоверно выше в группе больных, получавших тивозаниб [36].

Ингибиторы сигнального белка mTOR

Темсиролимус (Торизел) — является одним из производных рапамицина (сиролимуса), эффективность которого в отличие от других таргетных агентов изучалась в популяции больных мПКР с исходно неблагоприятными прогностическими характеристиками (критерии MSKCC) и различными гистологическими вариантами. Обоснованием для изучения препарата именно в данной популяции ПКР послужили результа-

ты предклинических и клинических исследований, в которых было продемонстрировано, что активация сигнального пути m-TOR ассоциируется с агрессивностью опухолевого процесса при ПКР с одной стороны, а с другой — была выявлена более высокая клиническая активность темсиролимуса у больных с неблагоприятным прогнозом [37]. В рандомизированном исследовании 3 фазы, в которое в общей сложности было включено 626 ранее не получавших терапию пациентов, назначение данного препарата в дозе 25 мг/м² 1 раз в неделю позволило достоверно увеличить медиану времени до прогрессирования и общей выживаемости с 3 до 5,5 мес. и с 7,3 до 10,9 мес. соответственно в сравнении с монотерапией ИНФ в дозовом режиме 18 M1U x 3 раза в неделю [38]. При подгрупповом анализе темсиролимус также оказался эффективен у больных несветлоклеточным вариантом ПКР (n=73) и неудаленной первичной опухолью (n=138), достоверно увеличивая медиану времени до прогрессирования с 1,8 до 7,0 мес. и с 2,0 до 5,7 мес. в данных подгруппах соответственно [39]. Блокирование новой противоопухолевой мишени mTOR сопровождалось развитием новых осложнений (1-4 ст.) на фоне лечения: гипергликемия (26%), гиперлипидемия (27%) и гиперхолестеролемия (24%). Общая частота клинически значимых (3-4 ст.) негематологических и гематологических осложнений составила 67%, что потребовало редукции дозы темсилолимуса в 23% случаев. В дальнейшем, при более детальном анализе токсических осложнений, наблюдаемых у больных в рамках данного и последующих исследований, был обнаружен новый вид токсичности темсиролимуса и других аналогов рапамицина — лекарственный интерстициальный пневмонит, частота развития которого может достигать 29% [40-41]. Поэтому ингибиторы mTOR необходимо с осторожностью использовать у больных со сниженными функциональными резервами легочной ткани.

Эверолимус (Афинитор) — также является аналогом рапамицина, но в отличие от темсиролимуса фармакокинетический профиль данного препарата позволяет его использовать per os в дозе 10 мг/сутки при лечении ПКР. С внедрением в клиническую практику новых препаратов, в частности ингибиторов VEGFR, для лечения диссеминированного рака почки появилась совершенно новая популяция больных, резистентная к данному виду терапии. Соответственно появилась необходимость в определении стандартного терапевтического подхода для больных с прогрессированием заболевания после терапии ингибиторами VEGFR (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, тивозаниб). В масштабном рандомизированном исследовании 3 фазы (RECORD-1), в которое было включено 416 пациентов, рефрактерных к терапии сунитинибом и/или сорафенибом (не более 2-х линий терапии), изучалась роль эверолимуса в лечении данного контингента больных [42]. В сравнении с плацебо назначение эверолимуса способствовало достоверному увеличению медианы времени до прогрессирования с 1,9 до 4,0 мес. Препарат был эффективен у больных, получавших ранее как одну,

так и две линии терапии ингибиторами VEGFR. Эверолимус в настоящее время зарегистрирован для лечения больных мПКР с прогрессированием заболевания после терапии анти-VEGFR тирозинкиназами ингибиторами.

Клинические факторы прогноза и предикторы эффективности лекарственного лечения

С момента начала активного использования таргетных препаратов в клинической практике при мПКР постепенно стала ощущаться необходимость обновления прогностической модели MSKCC, которая была внедрена в клиническую практику в тот период, когда единственной лекарственной опцией была иммунотерапия. Соответственно, отдельные клинические параметры могли потерять свою прогностическую значимость.

Heng D. с соавт. (2009) провели анализ результатов терапии 645 пациентов, получавших различные ингибиторы VEGF/VEGFR с 2004 по 2008 г.г. В результате многофакторного анализа были выделены 6 неблагоприятных факторов, которые ассоциировались с низкой продолжительностью жизни: уровень гемоглобина ниже нижней границы нормы (НГН), уровень скорректированного кальция крови выше верхней границы нормы (ВГН), общее состояние больного по шкале Карновского <80%, время от постановки диагноза до начала лечения <1 года, уровень нейтрофилов выше ВГН и число тромбоцитов выше ВГН. Медиана продолжительности жизни в группе благоприятного прогноза (отсутствуют факторы риска) достигла 44 мес. при 2-летней выживаемости 75%; в группе промежуточного прогноза (присутствуют 1-2 неблагоприятных фактора) данные показатели составили 27 мес. и 53% соот-

ветственно; в группе неблагоприятного прогноза (присутствуют 3 и более неблагоприятных фактора) — 8,8 мес. и 7% соответственно (таблица №3) [43].

антиангиогенной терапии. К сожалению, в отличие от таких заболеваний, как рак молочной железы, аденокарцинома легкого или рак толстой кишки, при которых гиперэкспрессия Her2/neu или мутации в генах EGFR и K-RAS являются факторами, предсказывающими чувствительность к ингибиторам EGFR, пока не существует надежных предикторов эффективности анти-VEGF/VEGFR терапии. Соответственно, у нас нет полного понимания, какие пациенты получают наибольший выигрыш от того или иного вида таргетной терапии, а в каких

Таблица №3. Прогностическое значение факторов риска у пациентов диссеминированным раком почки и показатели выживаемости (Heng D et al.)

Прогноз	Факторы риска: - псоматический статус по шкале Карновского <80%, - концентрация скорректированного Ca ²⁺ в сыворотке крови >10 мг/дл, - уровень гемоглобина <13 г/дл, - время от диагностирования до начала лекарственной терапии <1 года - уровень нейтрофилов >ВГН* - число тромбоцитов >ВГН
Плохой	3 и более факторов — медиана выживаемости 8,8 мес.
Умеренный	1 или 2 фактора — медиана выживаемости 27 мес.
Благоприятный	Нет факторов риска — медиана выживаемости 44 мес.

*ВГН – верхняя граница нормы

ответственно; в группе неблагоприятного прогноза (присутствуют 3 и более неблагоприятных фактора) — 8,8 мес. и 7% соответственно (таблица №3) [43].

Данные факторы в большей степени характеризуют прогноз и естественное течение заболевания. В то же время, в клинической практике необходимы простые и доступные параметры, которые прогнозировали бы чувствительность опухоли к антиангиогенному лекарственному подходу, т.е. позволяли бы предсказывать непосредственную эффективность таргетной терапии.

В ряде исследований такому лекарственному осложнению, как ар-

териальная гипертензия (АГ), было уделено особое внимание, поскольку данный вид осложнений в большей степени специфичен для антиангиогенной терапии, чем для других видов лекарственного лечения. И хотя точный механизм развития гипертензии в этих случаях остается до конца неясен, было высказано предположение, что подъем артериального давления на фоне лечения может являться своеобразным суррогатным фармакодинамическим маркером достижения биологически эффективной дозы препаратов, воздействующих на мишень VEGF/VEGFR. В недавнем представленном мета-анализе результатов лечения 544 больных, получавших лечение сунитинибом в рамках нескольких клинических исследований, было продемонстрировано, что развитие артериальной гипертензией на фоне терапии может служить суррогатным маркером ее эффективности [44]. Медиана времени до прогрессирования у больных с эпизодами повышения систолического АД (>140 мм. рт. ст.) в течение первого цикла терапии достигла 12 мес., в то время как у пациентов с нормальным АД данный показатель составил всего 2,5 мес. Такая же тенденция отмечалась и при подъемах диастолического АД (>90 мм. рт. ст.).

В исследовании CALGB, в котором больные получали комбинацию бевацизумаб+ИНФ, также отмечалась корреляция между развитием артериальной гипертензии (>2 ст.) и улучшением показателей выживаемости [20]. Необходимо отметить, что во все эти исследования включались больные, у которых в анамнезе АГ либо отсутствовала, либо хорошо контролировалась с помощью медикаментозных методов. При этом коррекция АГ в ходе лечения с помощью антагонистов кальция и ингибиторов АПФ не оказывала негативного влияния на результаты

Начало на стр. 1

(«Диссеминированный рак почки: современные возможности...»)

случаях возможно использование иммунотерапевтического метода.

Роль неспецифических иммунотерапевтических методов на современном этапе

Безусловно, с появлением новых лекарственных возможностей и внедрением таргетных препаратов результаты лекарственного лечения больных мПКР значительно улучшились, о чем убедительно свидетельствуют результаты рандомизированных исследований.

В то же время, не совсем понятен временной потенциал крайне редких (1%) полных ремиссий, достигаемых с помощью таргетных препаратов, и могут ли они трансформироваться в полное излечение больных, как это может наблюдаться в 3-4% случаях при использовании иммунотерапевтических методов (ИНФ; ИЛ-2) у пациентов с благоприятным прогнозом [3].

Более того, в крупных рандомизированных исследованиях, в которых проводилось прямое сравнение сунитиниба или комбинации бевацизумаб+ИНФ с монотерапией ИНФ у пациентов с хорошим и промежуточным прогнозом не было выявлено достоверных различий в общей выживаемости. Несмотря на то, что у пациентов с благоприятным прогнозом терапия сунитинибом в сравнении с терапией ИНФ способствовала существенному удлинению времени до прогрессирования заболевания с 8 до 14,5 мес., 2-летняя выживаемость в обеих группах оказалась практически идентичной — 72% и 76% соответственно [45]. В других рандомизированных исследованиях показатели общей выживаемости пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом, которые в качестве первой линии получали комбинацию бевацизумаб+ИНФ или пазопаниб, достоверно не отличались от показателей в контрольных группах, которым проводилась терапия ИНФ или плацебо [20-21;32]. Отсутствие различий в общей выживаемости объясняется тем, что в случае прогрессирования на фоне терапии ИНФ подавляющее большинство больных (60-80%) в дальнейшем имели возможность получить терапию сунитинибом

или другими ингибиторами VEGF/VEGFR.

Все эти данные говорят о том, что существует группа пациентов с благоприятным прогнозом, в отношении которой иммунотерапевтический метод может быть использован в первой линии наравне с таргетным подходом без ущерба для показателей общей выживаемости. Как правило, это пациенты, у которых отсутствуют симптомы заболевания, удалена первичная опухоль и минимальная степень распространения болезни. В то же время, у больных с промежуточным и неблагоприятным прогнозом неадекватная, с точки зрения непосредственной противоопухолевой активности, терапия первой линии негативным образом может отразиться на показателях общей выживаемости. Известно, что иммунотерапия в данной прогностической группе практически неэффективна, а короткая продолжительность жизни больных с неблагоприятным прогнозом, как правило, не превышает 7 мес., не позволяет реализоваться противоопухолевому эффекту при назначении более активных препаратов в качестве второй линии терапии.

Роль паллиативной (циторедуктивной) нефрэктомии у больных мПКР

Целесообразность выполнения на первом этапе лечения паллиативной нефрэктомии у больных с хорошим соматическим статусом (ECOG=0-1) с последующим проведением иммунотерапии была подтверждена в ходе двух рандомизированных исследований. Мета-анализ данных исследований продемонстрировал, что медиана продолжительности жизни больных после выполнения им паллиативной нефрэктомии достоверно возрастала с 7,8 до 13,6 мес. [46-47]. В нескольких небольших исследованиях с использованием таргетных агентов было отмечено, что первичная опухоль, также может быть чувствительна к некоторым антиангиогенным препаратам, чего раньше практически не наблюдалось при применении иммунотерапевтических подходов. Так, при использовании сунитиниба или комбинации бевацизумаб+эрлотиниб сокращение размеров первичной опухоли более 30% (критерии RECIST) зафиксировано в 16-30% случаев (48-49). В других работах степень сокращения размеров первичного образования была

более скромной и не превышала в среднем 10% [50]. До окончания рандомизированных исследований, в которых изучается роль паллиативной нефрэктомии и уточняется оптимальное время ее выполнения при проведении антиангиогенной терапии (через 3 мес. после или до начала терапии), данная хирургическая процедура продолжает оставаться стандартным лечебным подходом для больных в удовлетворительном соматическом состоянии и с резектабельной первичной опухолью. И это выглядит вполне логичным и обоснованным с учетом того, что для отдельных больных иммунотерапия может сохранять свою эффективность на различных лечебных этапах или даже использоваться в качестве терапии первой линии. Также в результате выполнения циторедуктивной операции удаляется потенциальный источник продукции иммуносупрессорных и проангиогенных факторов (VEGF, TGF- β , PDGF, FGF), что может способствовать как более эффективному использованию лекарственных подходов, так и изменению биологического течения опухолевого процесса, делая его более индолентным.

В недавнем ретроспективном анализе, в который вошли 314 больных, продемонстрировано существенное увеличение медианы продолжительности жизни пациентов с 9,4 до 19,8 мес. после выполнения им паллиативной нефрэктомии перед проведением таргетной (анти-VEGF/VEGFR) терапии. Причем улучшение показателей выживаемости было наиболее значимым в подгруппе больных с благоприятными прогностическими характеристиками и удовлетворительным соматическим статусом (статус Карновского >70%) [51]. Соответственно, пациенты с плохим прогнозом, большой опухолевой массой и низким соматическим статусом не рассматриваются в качестве кандидатов для выполнения паллиативной операции.

Алгоритм лечения больных метастатическим ПКР

Таким образом, в настоящее время для терапии больных мПКР зарегистрировано 7 таргетных препаратов с разнообразными механизмами действия, которые в настоящее время активно применяются в мировой клинической практике. Дополнительной лекарственной опцией может являться иммунотерапия ИНФ-альфа у отдельных больных с хорошим прогнозом. Опираясь

на результаты крупных рандомизированных исследований и мета-анализов можно построить алгоритм лечения больных диссеминированным раком почки (рис.1). Безусловно, что с завершением новых клинических исследований, в которых изучается значение паллиативной нефрэктомии, оптимальная последовательность использования таргетных препаратов и проводится их прямое сравнение между собой, данный алгоритм может претерпеть существенные изменения.

Литература.

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 2008 г., *Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН*. 2010; 2:48-49.
2. И.В.Тимофеев, Е.М.Аксель; Почечно-клеточный рак в России в 2008 году. *J Malignant Tumors*. 2010; 1:1-4
3. Bukowski RM. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma. The role of interleukin-2. *Cancer*. 1997. V.80. P.1198-11220.
4. Motzer RJ, Bacik J, Mazumdar M. Prognostic factors for survival of patients with stage 4 renal cell carcinoma: Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Clin Cancer Res* 2004;10: 6302s-3s.
5. Motzer R, Hutson T, Tomczak P, Bukowski R, Oudard S, Sylvie Negrier, Sczylik C, Figlin R. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon- α in patients with metastatic renal cell carcinoma *J Clin Oncol* 2009, 27:3584-3590.
6. Hudes G, Caracci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81.
7. Escudier B, Koralewski P, Pluzanska A, et al: A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon-2avs placebo/interferon-2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 25:2s, 2007 (suppl; abstr 3)
8. Heng D, Xie W, Harshman L. et al., External validation of the International Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) Database Consortium prognostic model and comparison to four other models in the era of targeted therapy. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 4560).
9. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Belegun AS (2005). Renal cell carcinoma: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 173:1853-1862
10. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol* 1997; 10: 537-544.
11. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009; 373: 1119-32.
12. Kondo K, Yao M, Yoshida M, et al. Comprehensive mutational analysis of the VHL gene in sporadic renal cell carcinoma: relationship to clinicopathological parameters. *Genes Chromosomes Cancer* 2002, 34:58-68.
13. Yao M, Yoshida M, Kishida T, et al.: VHL tumor suppressor gene alterations associated with good prognosis in sporadic clear-cell renal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94:1569-1575.
14. Smits KM, Schouten LJ, van Dijk BA, et al.: Genetic and epigenetic alterations in the von Hippel-Lindau gene: the influence on renal cancer prognosis. *Clin Cancer Res* 2008, 14:782-787.
15. Schmidt L, Duh FM, Chen F, et al: Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 16:68-73, 1997
16. Schmidt L, Junker K, Nakaigawa N, et al: Novel mutations of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Oncogene* 18:2343-2350, 1999
17. Sanders ME, Mick R, Tomaszewski JE, et al: Unique patterns of allelic imbalance distinguish type 1 from type 2 sporadic papillary renal cell carcinoma. *Am J Pathol* 161:997-1005, 2002
18. Lehtonen R, Kiuru M, Vanharanta S, et al: Biallelic inactivation of fumarate hydratase (FH) occurs in nonsyndromic uterine leiomyomas but is rare in other tumors. *Am J Pathol* 164:17-22, 2004.
19. Morris MR, Maina E, Morgan NV, et al: Molecular genetic analysis of FH-1, FH, and SDHB candidate tumour suppressor genes in renal cell carcinoma. *J Clin Pathol* 57:706-711, 2004.
20. Rini B, Halabi S, Rosenberg J et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010, 28:2137-2143.
21. Escudier B, Bellmunt J, Negrie S et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010; 28:2144-2150.
22. Hutson, T. Novel therapeutics for metastatic renal cell carcinoma/ T. Hutson, R. Figlin // *Cancer*. — 2009. — 115 (10 suppl). — P. 2361-7.

23. Nalluri S; Chu D; Keresztes R. et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(19):2277-2285
24. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al: Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 27:3312-3318, 2009
25. Escudier B, Sczylik C, Hutson T et al. Randomized phase II Trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 27:1280-1289, 2009.
26. Pawson, T. Regulation and targets of receptor tyrosine kinases / T. Pawson // *Eur J Cancer*. — 2002. — 38. — S3-S10 (suppl. 5).
27. Skinner, M.A. RET tyrosine kinase and medullary thyroid cells are unaffected by clinical doses of STI571 / M.A. Skinner, S.D. Safford, A.J. Freeman // *Anticancer Res*. — 2003. — 23. — P. 3601-3606.
28. Motzer, R.J. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma / R.J. Motzer, B.I. Rini, R.M. Bukowski et al. // *JAMA*. — 2006. — 295. — P. 2516-24.
29. Motzer, R.J. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma / R.J. Motzer, M.D. Michaelson, B.G. Redman et al. // *J Clin Oncol*. — 2006. — 24. — P.16-24.
30. Motzer, R.J. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma / R.J. Motzer, T.E. Hutson, P. Tomczak et al. // *N Engl J Med*. — 2007. — 356. — P. 115-124.
31. Gore M, Sczylik C, Porta C et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *www.thelancet.com/oncology* (Published online) July 16, 2009.
32. Sternberg, C. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial / C. Sternberg, I. Davis, J. Mardiak et al. // *J Clin Oncol*. — 2010. — 28. — P. 1061-1068.
33. Rini, B. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma/ B. Rini, G. Wilding, G. Hudes et al. // *J Clin Oncol*. — 2009. — 27. — P. 4462-4468.
34. Rini B, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. // *Lancet*. — 2011; 378: 1931-39.
35. Nosov DA, Esteves B, Lipatov ON, et al: Antitumor activity and safety of tivozanib (AV-951) in a phase II randomized discontinuation trial in patients with renal cell carcinoma/ *Clin Oncol*. — 2012. — 30:1678-1685.
36. Motzer R, Nosov D, Eisen T et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with advanced renal cell carcinoma: Results from a phase III randomized, open-label, multicenter trial. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr. 4501)
37. Pantuck, A.J. Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma. Implications for molecular patient selection for targeted therapy / A.J. Pantuck, D.B. Seligson, T. Klatter et al. // *Cancer*. — 2007. — 109. — P. 2257-67.
38. Hudes, G. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma / G. Hudes, M. Caracci, P. Tomczak et al. // *N Engl J Med*. — 2007. — 356. — P. 2271-81.
39. Dutcher, J. Effect of temsirolimus versus interferon- α on survival of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies: Proc Genitourinary Cancer Symposium, 2008 / J. Dutcher, P. de Souza, R. Figlin et al. — 2008. — Abs 384.
40. Duran, I. Characterisation of the lung toxicity of the cell cycle inhibitor temsirolimus/ I. Duran, L.L. Siu, A.M. Oza, T.B. Chung et al. // *Eur J Cancer*. — 2006. — 42. — P. 1875-1880.
41. Maroto, P. A radiographic findings of drug-induced pneumonitis and clinical correlation in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus / P. Maroto, G. Hudes, J. Dutcher et al. // *Eur J Cancer*. — 2009. — 7. — P. 426.
42. Motzer, R.J. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial / R.J. Motzer, B. Escudier, S. Oudard et al. // *Lancet*. — 2008. — 372. — P. 449-456.
43. Heng, D. 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 / D. Heng, W. Xie, M. et al. // *J Clin Oncol*. — 2009. — 27. — P. 5794-5799.
44. Rini, B.I. Hypertension (HTN) as a biomarker of efficacy in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with sunitinib / B.I. Rini, D.P. Cohen, D. Lu et al. // *Proc Genitourinary Cancer Symposium*. — 2010. — March 5-7. — P. 143. — Abs 312.
45. Motzer, R. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon- α in patients with metastatic renal cell carcinoma / R. Motzer, T. Hutson, P. Tomczak et al. // *J Clin Oncol*. — 2009. — 27. — P. 3584-3590.
46. Flanigan, R.C. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. / R.C. Flanigan, G. Mickisch, R. Sylvester et al. // *J Urol*. — 2004. — 171. — P. 1071-6.
47. Mickisch, G.N. Value of tumorectomy in conjunction with immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial (EORTC30947) / G.N. Mickisch, A. Garin // *Eur Urol*. — 2000. — Vol. 37 (suppl 2). — P. 55.
48. Thomas A, Rini B, Lane B, R Dreicer et al. Response of the Primary Tumor to Neoadjuvant Sunitinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Urol* Vol. 181, 518-523, February 2009
49. Jonasch E, Wood C, Matin S, et al. Phase II Pre-surgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, V27, N25, 4076-4081, 2009
50. Cowey C, Amin C, Pruthi R et al. Neoadjuvant Clinical Trial With Sorafenib for Patients With Stage II or Higher Renal Cell Carcinoma *J Clin Oncol* 2010; 28:1502-1507.
51. Choueiri T, Xie W, Kollmannsberger C et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol*, 2011, Vol. 185, 60-66.
52. Motzer R, et al. ESMO 2012 oral presentation; abstract LBA8_PR.

Рис. 1. Алгоритм лечения пациентов метастатическим раком почки



ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПОЧКИ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Д.Р. Насхлеташвили, В.А. Горбунова, А.Х. Бекашев, В.Б. Карахан, Е.В. Прозоренко, З.П. Михина, С.В. Медведев, А.А. Маркович
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Частота метастатического поражения головного мозга у больных раком почки составляет 2-11%, постоянно растет и является одной из важных причин неудач в лечении этих пациентов. Хирургическое лечение и лучевая терапия, в том числе, радиохирургическое лечение, должны рассматриваться как оптимальные методы лечения больных раком почки с метастазами в головном мозге. Системная лекарственная терапия играет в последние годы все возрастающую роль в лечении пациентов с прогрессированием опухолевого процесса в головном мозге. При этом отсутствуют точные фармакокинетические данные о лекарственных препаратах, зарегистрированных для лечения диссеминированного рака почки, в отношении их концентрации в ЦНС при применении в терапевтических дозах. Исходя из данных литературного обзора и результатов собственных исследований, можно сделать заключение, что пока еще ни один из новых таргетных препаратов не продемонстрировал достоверного преимущества над другими в лечении больных раком почки с метастазами в головном мозге. Все препараты продемонстрировали способность достигать клинического и рентгенологически подтвержденного объективного эффекта (в большинстве случаев, в виде стабилизаций) лечения метастазов в головном мозге. Больше всего данных по эффективности лечения имеется по препаратам сунитиниб и сорафениб. В случае прогрессирования опухолевого процесса в головном мозге лекарственное лечение должно обсуждаться в каждой ситуации индивидуально, в соответствии со стандартными подходами в лечении больных диссеминированным раком почки.

Ключевые слова: рак почки, метастазы в головном мозге, таргетная терапия.

Примерно у 2-11% больных раком почки метастатическое поражение головного мозга выявляется или при установлении первичного диагноза опухолевого заболевания, или в процессе лечения (27, 33). Больные с метастазами в головном мозге имеют плохой прогноз, медиана выживаемости в этой группе пациентов не превышает 4-7 месяцев (34). Большинство этих пациентов имеет плохой соматический статус вследствие диссеминированного опухолевого процесса (43). В предыдущие годы лечение этих пациентов ограничивалось только симптоматической терапией (10, 44). Однако в последнее время произошел прогресс в области лекарственного лечения злокачественных опухолей, в том числе, рака почки, благодаря внедрению в клиническую практику ингибиторов VEGF и mTOR (22).

Системная терапия при лечении больных солидными опухолями с ме-

тастазами в головном мозге играет определенную роль, как правило, после локального лечения опухолевого поражения головного мозга, включающего хирургическое лечение и лучевую терапию. В отдельных случаях химиотерапия позволяет достичь объективных ответов в головном мозге, подтвержденных данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ), а также улучшает соматическое состояние пациентов в случае рецидива/прогрессирования болезни после локального лечения (1). Как правило, пациенты с метастатическим поражением головного мозга исключаются из клинических исследований по лекарственному лечению опухолей.

Большинство больных раком почки с метастатическим поражением головного мозга умирают из-за прогрессирования болезни в экстракраниальных очагах (метастазы в других органах) и только небольшая часть больных умирает из-за прогрессирования опухолевого процесса непосредственно в головном мозге и связанных с этим осложнений (43). Системная терапия играет все возрастающую роль в лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга. При этом больные диссеминированным раком почки имеют прогностические параметры, влияющие на выживаемость при проведении лечения. В соответствии с этими параметрами пациенты делятся на различные группы в зависимости от прогноза выживаемости: благоприятная, неблагоприятная и промежуточная (4, 37). Одним из важнейших параметров является функциональное состояние пациентов, улучшение которого во время проведения лекарственной терапии позволяет увеличить продолжительность жизни больных и повысить качество жизни. У больных диссеминированным раком почки не выявлено биомаркеров с доказанным прогностическим значением в отношении лекарственной терапии.

Современная лекарственная терапия диссеминированного рака почки включает цитокины (интерлейкин-2 и интерферон-альфа), тирозинкиназные ингибиторы рецептора VEGF (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, акситиниб), антитела к VEGF (бевацизумаб), а также ингибиторы mTOR (темзиролимус, эверолимус) (9, 13, 17, 19, 26, 31, 39). Ранее были опубликованы отдельные клинические наблюдения о регрессии метастазов в головном мозге на фоне иммунотерапии и таргетной терапии (12, 31, 41, 42).

У большинства противоопухолевых лекарственных препаратов ограничена способность проникать через гематоэнцефалический барьер в связи с их низкой липофильностью и/или высокой молекулярной массой. В таблице 1 представлены данные о молекулярной массе и липофильности лекарственных препаратов, применяемых в лечении диссеминированного рака почки. Необходимо так-

же учитывать роль транспортной эффлюкс-системы (P-гликопротеин и др.), способной уменьшать концентрацию препаратов в центральной нервной системе (15, 21, 29). У 10% больных с метастазами в головном мозге судорожные приступы являются первым клиническим проявлением опухолевого поражения головного мозга (4).

Препарат	Молекулярный вес (г/моль)	Липофильность (за единицу принимается липофильность октанола к воде)
Сунитиниб	398	2.6
Сорафениб	465	4.1
Пазопаниб	474	3.1
Темзиролимус	1030	5.6
Эверолимус	958	5.9

Таблица 1
Молекулярный вес и липофильность таргетных препаратов.

Большинство пациентов с метастатическим поражением головного мозга нуждается в противосудорожной терапии. Многие противоэпилептические препараты способны ингибировать или индуцировать систему цитохром P450 (CYP). Это также опосредованно (через систему цитохром P450) влияет на концентрацию противоопухолевых лекарственных препаратов в ЦНС (23, 36). Взаимосвязь между системой цитохром P450 (CYP) и таргетными препаратами представлена в таблице 2.

Таргетные препараты.

Сунитиниб обладает как антипролиферативным так антиангиогенным эффектом и зарегистрирован в качестве первой линии лечения метастатического светлоклеточного рака почки. К сожалению, нет данных по концентрации сунитиниба в спинномозговой жидкости у людей. Ранее были опубликованы отдель-

Препарат	CYP метаболизм
Сунитиниб	CYP3A4
Сорафениб	CYP3A4
Пазопаниб	CYP3A4, CYP2C8, CYP1A2
Темзиролимус	CYP3A4
Эверолимус	CYP3A4, CYP2C8

Таблица 2
Взаимосвязь между таргетными препаратами и системой цитохром P450 (CYP450).

ные клинические наблюдения о регрессии метастазов в головном мозге на фоне лечения сунитинибом. Сунитиниб изучался в ряде исследований у больных диссеминированным почечноклеточным раком с метастазами в головном мозге (5, 11, 14, 25, 40, 46). В одно из исследований по эффективности и безопасности сунитиниба был включен 321 пациент с метастазами в головном мозге. У 92% больных был светлоклеточный рак почки, у 98% были метастазы в других органах. Предшествующее лечение включало в себя нефрэктомия (88%) и системную терапию антиангиогенными препаратами (12%) и/или ци-

токинами (74%). Схема лечения была следующей: сунитиниб – 50 мг/сутки внутрь 1-28 дни, интервал между курсами – 2 недели. У ¼ больных доза сунитиниба была редуцирована в процессе лечения. Сунитиниб как антиангиогенный препарат может повышать риск геморрагических осложнений интракраниально. Однако в группе больных раком почки с метаста-

зами в головном мозге был отмечен только один случай кровоизлияния в головном мозге (1-2 степени) на фоне лечения сунитинибом (11). Эффективность лечения была оценена у 213 больных (66%). У 1 пациента была достигнута полная регрессия в головном мозге (0,5%), у 25 больных – частичная регрессия (12%) и у 111 больных (52%) отмечена стабилизация болезни продолжительностью 3 месяца и более. Медиана выживаемости без прогрессирования и медиана общей выживаемости составили 5,6 мес. и 9,2 мес., соответственно, что превосходит результаты предшествующих исследований с изучением эффективности иммунотерапии (интерферон-а, интерлейкин-2), где медиана выживаемости больных раком почки с метастазами в головном мозге не превышала 4-6 месяцев. В то же время было показано, что у больных диссеминированным раком почки без метастазов в головном мозге, получавших лечение сунитинибом, медиана выживаемости без прогрессирования составила 10,9 мес., а меди-

ана общей выживаемости – 18,4 мес., что намного выше, чем у больных с метастатическим поражением головного мозга (11). В другом исследовании сунитиниб назначался больным в качестве второй линии таргетной терапии, после прогрессирования болезни на фоне лечения сорафенибом или бевацизумабом. В исследовании всего был включен 71 пациент диссеминированным раком почки. При ретроспективном анализе было отмечено, что метастазы в головном мозге были у 6 пациентов (8%), получавших лечение сунитинибом (6). Частич-

ная регрессия в головном мозге была достигнута в одном случае (16,7%), в 5 случаях (83,3%) была отмечена стабилизация болезни или прогрессирование. Медиана времени до прогрессирования составила 3,62 мес., медиана общей выживаемости больных раком почки с метастазами в головном мозге составила 12,47 мес. Результаты этого небольшого исследования позволяют с оптимизмом смотреть на возможность дальнейшего лечения в ситуациях, когда отмечается прогрессирование болезни в виде метастатического поражения головного мозга на фоне предшествующей терапии таргетными препаратами.

Анализ данных различных исследований с целью оценки значения сунитиниба в снижении риска появления метастазов в головном мозге показывает одинаковую частоту метастатического поражения головного мозга у больных раком почки, получавших лечение сунитинибом, в сравнении с группой исторического контроля (14). Однако нет проспективных исследований в этой области.

Сорафениб – это другой мультитаргетный тирозинкиназный ингибитор, обладающий как антипролиферативным, так и антиангиогенным действием. Сорафениб был первым тирозинкинасным ингибитором, внедренным в клиническую практику в лечении больных диссеминированным раком почки. Он показал свою эффективность как после иммунотерапии, так и после терапии другими тирозинкинасными ингибиторами (8). Нет точных данных о концентрации сорафениба в спинномозговой жидкости у людей (18). В одно из исследований по сорафенибу было включено 70 больных диссеминированным раком почки с метастазами в головном мозге. У 99% были метастазы в других органах. Предшествующее лечение включало в себя нефрэктомия (79%), лучевую терапию (81%) и системную терапию (49%) антиангиогенными препаратами (бевацизумаб, талидомид) и/или цитокинами. Не было отмечено случаев геморрагических осложнений интракраниально.

Эффективность сорафениба была оценена у 50 (71%) больных. У 2 пациентов (4%) была достигнута частичная регрессия в головном мозге. У большинства пациентов (68%) была отмечена стабилизация болезни продолжительностью 8 недель и более (38).

В другом исследовании, где группа больных диссеминированным раком почки, получавших лечение сорафенибом (70 пациентов) сравнивалась с группой пациентов, получавших плацебо (69 пациентов), было показано снижение частоты метастатического поражения головного мозга у больных в группе с сорафенибом (24). Так, в группе с сорафенибом метастатическое поражение головного мозга в течение первых двух лет от начала лечения выявлено у 2 пациентов (2,8%), а в группе с плацебо – у 8 (11,6%).

При анализе литературных данных по другим лекарственным препаратам, зарегистрированным для лечения больных диссеминированным раком почки, нет данных больших клинических ис-

Начало на стр. 5

(«Таргетная терапия в комплексном лечении рака почки с ...»)

следований по изучению их эффективности при метастатическом поражении головного мозга. Описаны отдельные клинические случаи по применению бевацизумаба, темзирилимуса у больных с метастазами в головном мозге (2, 3, 7, 16, 20, 28, 32, 43).

В таблице 3 представлены суммарные данные по эффективности лекарственных препаратов в лечении больных раком почки с метастатическим поражением головного мозга.

Результаты собственных исследований.

В отделении нейрохирургическом (онкологическом) РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН лечение таргетными препаратами было проведено 11 больным диссеминированным раком почки с метастазами в головном мозге. 6 пациентам проводилось лечение сунитинибом, 4 пациентам – сорафенибом и один пациент проходил терапию пазопанибом. Нефрэктомия ранее была выполнена у 5 больных из 6 в группе с сунитинибом, всем 4 пациентам в группе с сорафенибом и 1 больному, получившему лечение пазопанибом. В группе с сунитинибом 2 больных ранее получали цитокины и 3 больных получали лечение таргетными препаратами. В группе с сорафенибом 3 больных получали ранее цитокины и 1 больной получал лечение препаратом сунитиниб. Пациент, получивший лечение пазопанибом, ранее получал лечение цитокинами. Характеристика больных представлена в таблицах 4, 5 и 6.

Эффект оценен у 11 больных, получивших лечение ингибиторами тирозинкиназы (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб). Достигнуто 3 частичных регрессии (27,3%) в головном мозге (во всех случаях таргетная терапия сочеталась со стереотаксической радиохирургией на область очагов в головном мозге) и 6 стабилизаций (54,5%) в головном мозге (в 1 случае таргетная терапия сочеталась со стереотаксической радиохирургией на область очагов в головном мозге). Эффект лечения метастазов в других органах оценен у 10 больных из 11. Достигнуто 2 частичные регрессии (20%), 5 стабилизаций (50%) длительностью 3 месяца и более. У всех больных (7) контроль роста опухоли в других органах сочетался с контролем опухолевого процесса в головном мозге. Частичные регрессии в головном мозге достигнуты только в группе больных, получавших стереотаксическую радиохирургию в сочетании с таргетной терапией. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6 месяцев, медиана общей выживаемости не достигнута. Один год и более прожили 4 больных (36,3%). Результаты лечения представлены в таблице 7.

Таким образом, таргетная терапия с/без дополнительного локального воздействия позволяет в большинстве случаев добиться контроля опухолевого процесса у больных диссеминированным раком почки с метастазами в головном мозге. При этом эффективность терапии выше при сочетании с локальными методами лечения метастазов в головном мозге (хирургией и стереотаксической радиохирургией).

Заключение

Частота метастатического поражения головного мозга у больных раком почки постоянно растет и является одной из важных причин неудач в лечении этих пациентов. Хирургическое лечение и луче-

Таблица 3

Исследование	Число больных	Схема лечения	Объективный ответ (по критериям RECIST)	Выживаемость без прогрессирования (в месяцах)	Выживаемость (в месяцах)
Проспективное (11)	213	Сунитиниб	1 (0,5%) – ПЭ 25 (12%) – ЧЭ 111 (52%) – Стабил. 3 месяца и более	5,6	9,2
Проспективное (38)	50	Сорафениб	2 (4%) – ЧЭ 34 (68%) – стабил 8 недель и более	Нет данных	Нет данных
Ретроспективное (6)	6	Сунитиниб (после прогрессирования на фоне бевацизумаба или сорафениба)	1 (17%) – ЧЭ 5 (83%) – Стабил. или прогрессирование	Медиана выживаемости 3,6	Медиана выживаемости 12,5
Ретроспективное (3)	11 8 4	Сунитиниб Сорафениб Бевацизумаб	2 (18%) – ЧЭ 2 (25%) – ЧЭ Нет объективных ответов	Нет данных	Нет данных
Ретроспективное (43)	2 1	Бевацизумаб Темзирилимус	2 стабил. 1 стабил.	21,6 и 8,7 Нет данных	46,9 и 36,9 6,0
Ретроспективное (35)	18	Интерлейкин-2	3 (17%) – ЧЭ 15 (83) – стабил. или прогрессирование	Нет данных	Нет данных
Ретроспективное (34)	19	Иммунотерапия (интерферон-альфа, интерлейкин-2)	Нет данных	Нет данных	Медиана выживаемости 6,1
Ретроспективное (45)	5	Интерферон-альфа	4 (80%) – прогрессирование (клинически) 1 – стабилизация (клинически)	Нет данных	От 1 до 4 месяцев

ЧЭ – частичный эффект, стабил. – стабилизация

Таблица 4 Характеристика больных в группе, получавшей сунитиниб

Больной	Возраст	Пол	Предшествующее лечение	Прогностическая группа	Локальный контроль метастазов в головном мозге
№1, Ч.	74 года	Муж.	Нефрэктомия	Промежуточная	Удален 1 метастаз из 2
№2, Б.	44 года	Муж.	Нет	Плохой прогноз	Нет
№3, М.	58 лет	Муж.	Нефрэктомия, цитокины, таргетный препарат	Промежуточная	1 метастаз удален, на 2 узла проведена CPX
№4, Н.	65 лет	Муж.	Нефрэктомия, цитокины, таргетный препарат	Промежуточная	1 метастаз из 4 удален
№5, У.	52 года	Муж.	Нефрэктомия	Промежуточная	CPX на солитарный метастаз
№6, Л.	67 лет	Муж.	Нефрэктомия, таргетный препарат	Плохой прогноз	CPX на 4 метастаза

CPX – стереотаксическая радиохирургия, муж. – мужской Жен. – женский

Таблица 5 Характеристика больных в группе, получавшей с сорафениб

Больной	Возраст	Пол	Предшествующее лечение	Прогностическая группа	Локальный контроль метастазов в головном мозге
№1, Г.	55 лет	Муж.	Нефрэктомия, цитокины	Промежуточная	CPX на 7 очагов
№2, М.	56 лет	Муж.	Нефрэктомия, цитокины	Плохой прогноз	1 метастаз удален и на 1 проведена CPX
№3, Ч.	50 лет	Муж.	Нефрэктомия, цитокины	Плохой прогноз	Нет
№4, Л.	69 лет	Муж.	Нефрэктомия, таргетный препарат	Плохой прогноз	CPX на 4 метастаза

Таблица 6 Характеристика пациента, получавшего лечение пазопанибом

Больной	Возраст	Пол	Предшествующее лечение	Прогностическая группа	Локальный контроль метастазов в головном мозге
№1, Г.	61 года	Жен.	Нефрэктомия, цитокины	Промежуточная	Удаление 1 метастаза из двух

Таблица 7 Эффективность лечения и выживаемость

Препарат	Больной	Объективный ответ (в головном мозге)	Объективный ответ (экстракраниально)	Выживаемость без прогрессирования (в месяцах)	Выживаемость (в месяцах)
Сунитиниб	№1, Ч.	Прогрессир.	Прогрессир.	2 мес.	3 мес.+
	№2, Б.	Стабил.	Стабил.	3 мес.+	3 мес.+
	№3, М.	Стабил.*	ЧЭ	5 мес.+	5 мес.+
	№4, Н.	Прогрессир.	Прогрессир.	2 мес.	3 мес.+
	№5, У.	ЧЭ*	--	12 мес.	20 мес.+
	№6, Л.	ЧЭ*	ЧЭ	13 мес.	19 мес.
Сорафениб	№1, Г.	ЧЭ*	Стабил.	10 мес.+	10 мес.+
	№2, М.	Стабил.	Прогрессир.	8 мес.	20 мес.
	№3, Ч.	Стабил.	Стабил.	13 мес.+	13 мес.+
	№4, Л.	Стабил.	Стабил.	3 мес.	5 мес.
Пазопаниб	№1, Т.	Стабил.	Стабил.	6 мес.+	6 мес.+

ЧЭ – частичный эффект, стабил. – стабилизация, прогрессир. – прогрессирование, * – в сочетании со стереотаксической радиохирургией, + – прогрессирования не отмечено, пациент жив.

вая терапия, в том числе, радиохирургическое лечение, должны рассматриваться как оптимальные методы лечения больных раком почки с метастазами в головном мозге. Системная лекарственная терапия играет в последние годы все возрастающую роль в лечении пациентов с прогрессированием опухолевого процесса в головном мозге. При этом отсутствуют точные фармакокинетические данные о лекарственных препаратах, зарегистрированных для лечения диссеминированного рака почки, в отношении их концентрации в ЦНС при применении в терапевтических дозах. Исходя из данных литературного обзора и результатов собственных исследований, можно сделать заключение, что пока еще ни один из таргетных препаратов не продемонстрировал достоверного преимущества над другими в лечении больных раком почки с метастазами в головном мозге. Все препараты продемонстрировали способность достигать клинического и рентгенологически подтвержденного объективного эффекта (в большинстве случаев, в виде стабилизации) лечения метастазов в головном мозге. Наибольшее количество данных по эффективности лечения имеется по препаратам сунитиниб и сорафениб. В случае прогрессирования опухолевого процесса в головном мозге лекарственное лечение должно обсуждаться в каждой ситуации индивидуально, в соответствии со стандартными подходами в лечении больных диссеминированным раком почки.

Список литературы

1. Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME, et al. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:85-96.
2. Besse B, Lasserre SF, Compton P, et al. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. *Clin Cancer Res*. 2010; 16:269-278.
3. Choueiri TK, Duh MS, Clement J, et al. Angiogenesis inhibitor therapies for metastatic renal

- cell carcinoma: effectiveness, safety and treatment patterns in clinical practice-based on medical chart review. *BJU Int*. 2009;105:1247-1254.
4. Culine S, Bekradda M, Kramer A, et al. Prognostic factors for survival in patients with brain metastases from renal cell carcinoma. *Cancer*. 1998;83:2548-2553.
5. Dalhaug A, Haukland E, Nieder C. Leptomeningeal carcinomatosis from renal cell cancer: treatment attempt with radiation and sunitinib. *World J Surg Oncol*. 2010;8:36.
6. Eljiky AA, Cho DC, McDermott DF, et al. Predictors of response to sequential sunitinib and the impact of prior VEGF-targeted drug washout in patients with metastatic clear cell renal carcinoma. *Urol Oncol*. 2010; doi:10.1016/j.urolonc.2010.01.008; [Epub ahead of print].
7. Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alpha-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*. 2010; 28:2144-2150.
8. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sunitinib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cell cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:3312-3318.
9. Feldman DR, Baum MS, Ginsberg MS, et al. Phase I trial of bevacizumab plus escalated doses of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Genitourinary Cancer*. 2009;27:1432-1439.
10. Gleave ME, Elhilali M, Fradet Y, et al. Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. *New Engl J Med*. 1998;338:1265-1271.
11. Gore ME, Hariharan S, Porta C, et al. Sunitinib

in metastatic renal carcinoma patients with brain metastases. *Cancer*. 2011;117:501-509.

12. Guirgis LM, Yang JC, White DE, et al. Safety and efficacy of high dose IL-2 therapy in patients with brain metastasis. *J Immunother*. 2002;25:82-87.

13. Haznedar J, Patyna S, Bello CL, et al. Single and multiple dose disposition kinetics of sunitinib malate, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor: comparative plasma kinetics in non-clinical species. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;64:691-706.

14. Helgason HH, Mallo HA, Droogendijk H, et al. Brain metastases in patients with renal cell cancer new targeted treatment. *J Clin Oncol*. 2008;26:152-154.

15. Hu S, Chen Z, Franke R, et al. Interaction of the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib with solute carriers and ATP-binding cassette transporters. *Clin Cancer Res*. 2009;15:6062-69.

16. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alpha, or both for advanced renal cell carcinoma. *New Engl J Med*. 2007;456:2271-2281.

17. Iwamoto FM, Lamborn KR, Robins IH, et al. Phase II trial of pazopanib (GW786034), an oral multi-targeted angiogenesis inhibitor, for adults with recurrent glioblastoma (North American Brain Tumor Consortium Study 06-02). *Neuro Oncol*. 2010;12:855-861.

18. Kim A, McCully C, Cruz R, et al. The plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of sorafenib after intravenous administration in non-human primates. *Invest New Drugs*. 2010; doi:10.1007/s10637-010-9585-1; [Epub ahead of print].

19. Kirchner H, Strumberg D, Bahl A, et al. Patient based strategy for systemic treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010;10:585-596.

20. Kuhn JG, Chang SM, Wen PY, et al. Pharmacokinetic and tumor distribution characteristics of temsirolimus in patients with recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res*. 2007;13:7401-7406.

21. Lagas JS, van Waterschoot RA, Sparidans RW, et al. Breast cancer resistance protein and p-glycoprotein limit sorafenib brain accumulation. *Mol Cell Cancer Ther*. 2010;9:319-326.

22. Larkin J, Gore M. Is advanced renal cell carcinoma becoming a chronic disease? *Lancet*. 2010;376:574-575.

23. Lukas RV, Chmura S, Nicholas MK. Management of central nervous system metastases from renal cancer. *Emerg Cancer Therap*. 2011;2:157-168.

24. Massard C, Zonierek J, Gross-Goupil M, et al. Incidence of brain metastases in renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol*. 2010;21:1027-31.

25. Medioni J, Cojocarasu O, Belcaceres JL, et al. Complete cerebral response with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2007;18:1282-1283.

26. Motzler RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alpha in metastatic renal cell carcinoma. *New Engl J Med*. 2007;356:115-24.

27. Muacevic A, Siebels M, Tonn JC, et al. Treatment of brain metastases in renal cell carcinoma: radiotherapy, radiosurgery, or surgery? *World J Urol*. 2005;23:180-184.

28. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010;116:4256-4265.

29. Muldoon LL, Soussain C, Jahnke K, et al. Chemotherapy delivery issues in central nervous system malignancy: a reality check. *J Clin Oncol*. 2007;25:2295-2305.

30. Murata JI, Sawamura Y, Terasaka S, et al. Complete response of a large brain metastasis of renal cell cancer to interferon-alpha: case report. *Surg Neurol*. 1999;51:289-291.

31. Nicholas MK, Lukas R. Immunologic privilege and the brain. In: Aronson BG, ed. *Neuroimmunology: The Brain and Host Defense*, Vol. 9. London, UK: Elsevier; 2010: 169-181.

32. O'Reilly T, McSheehy P, Kawai R, et al. Comparative pharmacokinetics of RAD001 (everolimus) in normal and tumor-bearing rodents. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;54:625-639.

33. Saitoh H. Distant metastases from renal carcinoma. *Cancer*. 1988;48:1487-1491.

34. Samlowski WE, Majer M, Boucher KM, et al. Multidisciplinary treatment of brain metastases derived from clear cell renal cancer incorporating stereotactic radiosurgery. *Cancer*. 2008;113: 2539-2548.

35. Shuch B, LaRochelle JC, Klatt T, et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival. *Cancer*. 2008; 113:1641-1648.

36. Shukla S, Robey RW, Bates SE, et al. Sunitinib (Sutent, SU11248), a small-molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, blocks function of the ATP-binding cassette (ABC) transporters p-glycoprotein (ABCB1) and ABCG2. *Drug Metab Dispos*. 2009;37:359-365.

37. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77:655-661.

38. Stadler WM, Figlin RA, McDermott DF, et al. Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. *Cancer*. 2010;116:1272-1279.

39. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:1061-1068.

40. Thibault F, Billemont B, Rixe O. Regression of brain metastases of renal cell carcinoma with antiangiogenic therapy. *J Neurooncol*. 2008; 86:243-244.

41. Ranze O, Hoffman E, Distelrath A, et al. Renal cell cancer presented with leptomeningeal carcinomatosis effectively treated with sorafenib. *Onkologie*. 2007;30:450-451.

42. Valcamonica F, Ferrari V, Amoroso V, et al. Long lasting successful cerebral response with sorafenib in advanced renal cell carcinoma. *J Neurooncol*. 2009;91:47-50.

43. Vogl UM, Bojic M, Lamm W, et al. Extracerebral metastases determine the outcome of patients with brain metastases from renal cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2010;10:480.

44. Vredenburg JJ, Cloughesy T, Samant M, et al. Corticosteroid use in patients with glioblastoma at first or second relapse treated with bevacizumab in the BRAIN study. *Oncologist*. 2010;15:1329-1334.

45. Yamanaka K, Gohji K, Hara I, et al. Clinical study of renal cell carcinoma with brain metastasis. *Int J Urol*. 1998;5:124-128.

46. Zeng H, Li X, Yao J, et al. Multifocal brain metastases in clear cell renal cell carcinoma with complete response to sunitinib. *Urol Int*. 2009;83:482-485.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭВЕРОЛИМУСА ПОСЛЕ БЕВАЦИЗУМАБА У БОЛЬНОЙ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

А.В. Снеговой, Л.В. Манзюк, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Введение

До недавнего времени возможности системного лечения метастатического почечно-клеточного рака (ПКР) были ограничены применением цитокинов и клиническими исследованиями новых препаратов. В рандомизированных исследованиях были изучены различные комбинации и дозы интерлейкина-2 (ИЛ-2) и интерферона-альфа (ИФН) при метастатическом ПКР. Эффективность иммунотерапии оказалась невысокой (общий ответ на лечение 15-16%, выживаемость 12 месяцев). В связи с этим в рамках первой и последующих линий терапии изучаются таргетные препараты — ингибиторы тирозинкиназы и mTOR.

Согласно проекту стандартов медицинской помощи Минздравсоцразвития РФ от 15.07.2010 в качестве терапии первой линии рекомендуется комбинация бевацизумаба и ИФН. По данным двух рандомизированных исследований III фазы (AVOREN, CALGB) более половины больных, получавших бевацизумаб и ИФН, через 8,5-10,2 месяцев будут нуждаться в последующей терапии в связи с прогрессированием болезни. Эверолимус — единственный препарат, зарегистрированный в России, изучавшийся в многоцентровом исследовании III фазы (RECORD-1) во второй и последующих линиях терапии метастатического ПКР при возникновении резистентности к таргетным агентам. Однако большинство пациентов (n=277) до включения в исследование с эверолимусом получили сунитиниб или сорафениб; только некоторые (24 больных (9%) — получили бевацизумаб. Таким образом, в настоящее время убедительных результатов эффективности эверолимуса при прогрессировании на предшествующей терапии бевацизумабом или комбинацией бевацизумаб + ИФН не существует. В связи с этим Бюро по изучению рака почки проводит многоцентровое исследование эффективности эверолимуса у пациентов с метастатическим ПКР, которые получали ранее режимы на основе бевацизумаба. Описываем наш клинический случай эффективности эверолимуса у одного из участников исследования.

Клинический случай

Пациентка К., 1962 г.р. Диагноз: Рак левой почки, метастазы в левую долю печени, забрюшинные лимфатические узлы и лимфатические узлы ворот печени.

Оперативное лечение было выполнено 22.12.2008 в объеме нефрэктомии слева, резекции печени и холецистэктомии. Гистология — светлоклеточный и хромофобный рак 3 степени без врастания в паранефральную клетчатку, в удаленных лимфатических узлах без метастазов, в печени метастаз рака почки, желчный пузырь без особенностей. По месту жительства назначена иммунотера-

пия в связи с паллиативным характером оперативного лечения, которая проводилась с 19/01/2009 по 19/04/2009. При контрольном обследовании выявлено прогрессирующее заболевание — метастазы в легкие. Консультирована по месту жительства, рекомендовано продолжить иммунотерапию, которая проводилась с августа 2009 года. В связи с отрицательной динамикой лечащим врачом по месту жительства назначен сорафениб. При контрольном обследовании после 5 месяцев таргетной терапии отмечено прогрессирующее заболевание — метастазы в Th3 и L3 позвонки. В связи с этим в марте 2010 выполнено на вертебропластика и проведено по месту жительства 4 курса по схеме Бевацизумаб+Доксорубицин. В течение полугода пациентка не получала лечение, при контрольном обследовании в апреле 2011 выявлено дальнейшее прогрессирующее заболевание — метастазы в правую почку. Начиная с апреля 2011 по август 2011, проводилась терапия интерфероном с бевацизумабом.

В сентябре 2011 года выявлен метастаз в головной мозг, 04/10/2011 выполнено удаление метастаза из лобной доли головного мозга. Гистология — метастаз почечно-клеточного рака.

При контрольном обследовании в ноябре 2011 года: метастазы в правое легкое, по медиастинальной плевре нижней доли правого легкого с врастанием в легочную паренхиму и обтурацией сегментарных и субсегментарных бронхов общим размером до 8,0x8,4 см. Метастазы в лимфатические узлы средостения. Опухоль правой почки с распространением в синус, неоднород-

ной структуры за счет множественных, центрально расположенных участков некроза, размерами 8,5x8,0x8,2 см. Опухолевый тромб занимает правую почечную вену, проникает в нижнюю полую вену размерами 4,3x2,0x2,0 см, верхний полюс на уровне ворот печени.

В связи с дальнейшим прогрессирующим на фоне терапии бевацизумабом в декабре 2011 года начато лечение Эверолимусом по 10 мг в сутки, ежедневно. Учитывая гиперкоагуляцию больная получала надропарин по 0,3 мл п/к ежедневно под контролем коагулограммы. При обследовании в феврале 2012 года отмечено значительное уменьшение размеров метастазов в легких, узла по медиастинальной плевре до 5,4 см, метастазов в лимфатические узлы средостения, опухоли правой почки до 7,7 см, распространенности тромба. Отклик на лечение расценен как частичный.

В анализе крови выявлена железодефицитная анемия, назначен внутривенный препарат железа карбоксималтозата (Фериджект). Лечение эверолимусом по 10 мг в сутки продолжено на фоне терапии надропарином по 0,3 мл п/к. По данным компьютерной томографии при обследовании в апреле 2012 года частичный ответ сохраняется. Из нежелательных явлений отмечено появление сыпи I степени токсичности на передней поверхности грудной стенки. Лечение эверолимусом продолжено. В мае 2012 года было отмечено прогрессирующее заболевание.

Таким образом, лечение эверолимусом у данной пациентки с выраженным диссеминированным процессом и тромбом в правой почечной вене сопровождалось контролем болезни в течение 6 месяцев, что позволило увеличить выживаемость. Переносимость терапии была удовлетворительной.

КАК ЛУЧШЕ ПРИНИМАТЬ СУНИТИНИБ?

С момента регистрации таргетного сунитиниба обсуждается вопрос о том, как лучше использовать препарат - в существующем режиме, т.е. с перерывами между циклами лечения, или в постоянном режиме, когда больные принимают препарат без перерывов. Результаты последнего исследования внесли ясность.

Пациенты, ранее не получавшие терапию по поводу метастатического светлоклеточного почечно-клеточного рака, были рандомизированы в отношении 1:1 в группу сунитиниба, который назначался в дозе 50 мг ежедневно в течение 4 недель с последующим перерывом 2 недели (n=146) или в группу сунитиниба, который был назначен в дозе 37,5 мг, но ежедневно, без перерывов (n=146) в течение 2 лет. Основной точкой эффективности являлось время до прогрессирования.

Медиана времени до прогрессирования составила 9,9 мес. в группе прерывистого режима и 7,1 мес. в группе постоянного режима. Отличия между группами были недостоверными (HR, 0.77; 95% ДИ, 0.57 to 1.04; P = .090). Также не было выявлено достоверных отличий в общей выживаемости (23,1 против 23,5 мес. соответственно; P = .615). Что касается серьезных побочных эффектов, то их частота была несколько меньше в группе больных, получающих препарат с перерывами. Таким образом, авторы (R. Motzer et al.) делают вывод, что режим лечения сунитинибом 50 мг, ежедневно, 4 недели, с перерывом 2 недели, использующийся в настоящее время, является оправданным и не требует корректировки.

Источник: *Journal of Clinical Oncology, 2012*

2008 выявлен метастатический ПКР
декабрь 2008 паллиативная нефрэктомия слева, резекция печени и холецистэктомии
январь – июль 2009 иммунотерапия интерфероном
прогрессирование – метастазы в легкие
август 2009 – январь 2010 соранефиб
прогрессирование – метастазы в позвонки
март 2010 вертебропластика
апрель – май 2010 бевацизумаб + доксорубицин
май 2010 - апрель 2011 лечение не получает, контрольное наблюдение
апрель 2011 прогрессирование – метастаз в правую почку
апрель 2011 – август 2011 бевацизумаб + интерферон
прогрессирование метастаз в головной мозг
октябрь 2011 – удаление метастаза из лобной доли головного мозга
декабрь 2011 – май 2012 эверолимус ответ на лечение: частичный

ФАКТОР РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ КАК МИШЕНЬ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПОЧКИ



И.В. Тимофеев,
Бюро по изучению
рака почки, Москва
Общество онкологов-
химиотерапевтов, Москва

Основные мишени
таргетной терапии рака почки

Почечно-клеточный рак - опухоль, чувствительная к таргетной терапии. Основными мишенями таргетных препаратов являются рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR1-3), сам фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и внутриклеточный белок mTOR, обеспечивающий клеточный рост и выживание опухолевых клеток. Для развития опухоли в равной степени важна экспрессия VEGFR как на клетках рака почки, так и на клетках сосудов [1]. Также важен тип экспрессированного рецептора - 1, 2 или 3. Как показано в нескольких работах [2], VEGFR2 и VEGFR3 экспрессированы сильнее на клетках сосудов опухоли по сравнению с клетками опухоли (P<0,0001).

Сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб относятся к ингибиторам VEGFR, эверолимус и темсиролимус блокируют комплекс mTOR, а бевацизумаб связывает VEGF. Несмотря на безусловные преимущества таргетной терапии, в некоторых случаях она оказывается неэффективной, а в других - эффект её непродолжительным, не более 5-12 месяцев. Большинство авторов объясняют резистентность опухоли недостаточным влиянием препарата на определенный компонент через мишень (недостаточное влияние на клетку опухоли или клетку сосуда) с независимой активацией параллельных патогенетических путей [3]. Патогенетический путь фактора роста фибробластов (ФРФ) и его рецепторов представляется альтернативным в проведении сигнала в клетку и играет важную роль в устойчивости почечно-клеточного рака к лекарственному лечению.

Семейство фактора роста фибробластов

Семейство ФРФ играет важную роль в физиологических процессах, таких как миграция, пролиферация, дифференцировка и выживаемость различных клеток. Факторы роста фибробластов участвуют в процессах эмбриогенеза, ангиогенеза и заживления ран.

Семейство насчитывает 18 факторов, которые условно можно раз-

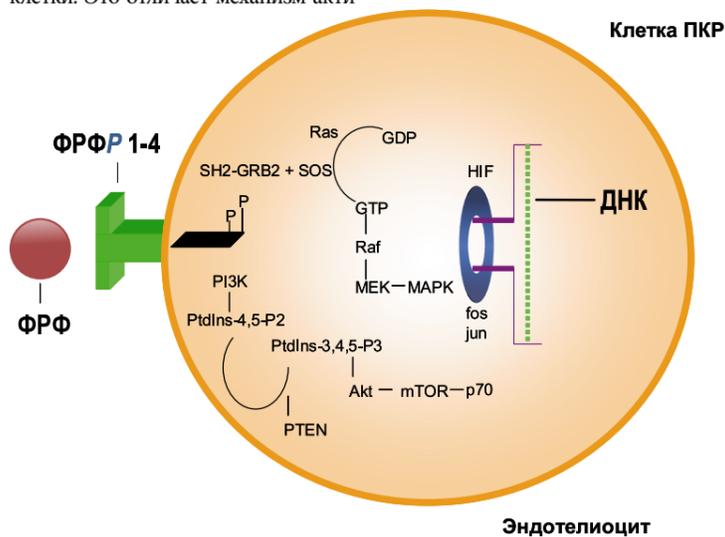
делить на две группы: классические (ФРФ1-10, 16-18 и 20) и гормоноподобные (ФРФ19,21 и 23) [4]. ФРФ связываются специфически с рецепторами фактора роста фибробластов (ФРФР), представленными пятью типами. ФРФР 1-4 типов являются типичными рецепторами с тирозинкиназной активностью, то есть внутриклеточная часть представлена тирозинкиназой. В основе процессов активации тирозинкиназы и дальнейшей передачи сигнала внутри клетки лежат процессы фосфорилирования, присутствующие для всех подобных рецепторов. Экстраклеточная часть ФРФР состоит из 3 иммуноглобулин-подобных доменов; II и III домены содержат лиганд-связывающий регион.

ФРФ относятся к группе гепаринсвязывающих белков. Для того чтобы передать сигнал в клетку и активировать внутриклеточные процессы, ФРФ должен связаться с рецептором и гепаран сульфатом на поверхности клетки. Это отличает механизм акти-

опухоль-специфической выживаемости (16,5 против 9 мес., P=0,019), а также частоты ответов и стабилизации болезни (75 против 35%, P=0,002) у пациентов, получавших далтепарин. Осложнений терапии гепарином не было выявлено даже при длительном использовании (медиана времени терапии 352 дня).

Значение пути ФРФ/ФРФР в патогенезе рака почки

Когда некоторый фактор рассматривается в качестве мишени таргетной терапии, необходимо убедиться играет ли этот фактор роль в патогенезе, приводит ли его присутствие к плохим результатам терапии, есть ли влияние независимо от других факторов на выживаемость и другие ключевые параметры. Для оценки роли ФРФ в патогенезе ПКР, а также в развитии резистентности к стандартной таргетной терапии нами и другими авторами был проведен ряд исследований.



Экспрессия ФРФ у пациентов с ПКР

Стандартный иммуногистохимический анализ для оценки экспрессии ФРФР 1 и 2 типа проводили на срезах с парафиновых блоков опухолей 140 больных почечно-клеточным раком (ПКР). Результаты сравнивали с экспрессией ФРФР на клетках неизмененной паренхимы почки (N=40) [7]. Экспрессия ФРФР1 была выявлена в 98% случаев на клетках первичной опухоли почки и в 82,5% случаев на клетках метастазов ПКР в лимфатические узлы. Во всех случаях интенсивность окрашивания при иммуногистохимическом анализе была вы-

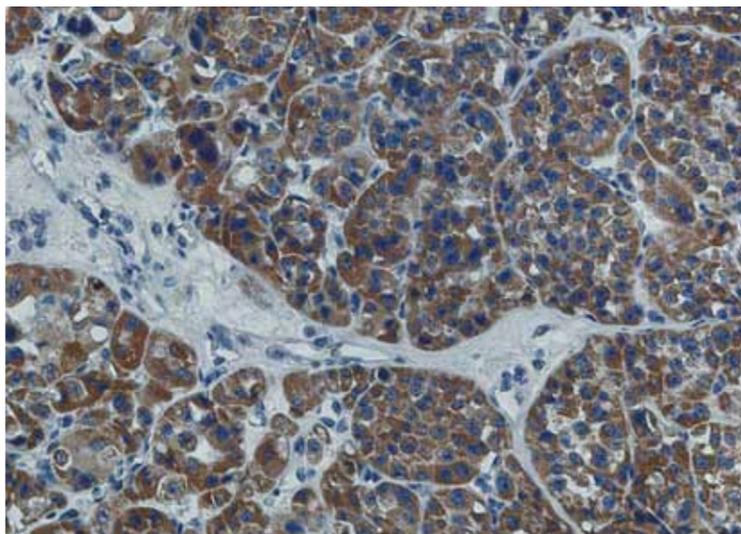


Рис. 1 «Выраженная экспрессия ФРФР1 (коричневый цвет)», фото предоставлено Е.В. Степановой, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

сокой (3+), что свидетельствует о сильной экспрессии рецептора.

В 68% - получено ядерное окрашивание. Экспрессия ФРФР1 на клетках неизмененной ткани почки была выявлена только в 1 случае (2,5%). Отличия с ПКР высоко достоверны (P=0,001). ФРФР2 был экспрессирован только в 4% случаев при первичной опухоли и 5% - при метастатическом ПКР. В норме экспрессия ФРФР2 не была обнаружена (отличия с ПКР не достоверны, P=0,8). Таким образом, данное исследование подтвердило предположение о гиперэкспрессии ФРФР1 как на клетках первичной опухоли, так и в метастазах ПКР у > 80% больных, и отсутствие рецептора на клетках «здоровой» паренхимы почки.

Группа исследователей во главе с E. Jonasch из MD Anderson Cancer Center в многофакторном анализе оценили

Таблица 1: Концентрация ФРФ 1 и 2 у пациентов с метастатическим ПКР до начала лечения и у здоровых добровольцев.

	Здоровые добровольцы	Пациенты с метастатическим ПКР	P
ФРФ-1, медиана, пг/мл	1,7	4,8	0,03
ФРФ-2, медиана, пг/мл	0,2	6,9	<0,001

зависимость выживаемости без прогрессирования больных со светлоклеточным ПКР от уровня экспрессии ФРФР1 [8]. Они выявили прямую взаимосвязь: выживаемость без прогрессирования была ассоциирована с экспрессией ФРФР1 - чем выше экспрессия, тем хуже выживаемость (P=0,0218).

В нашем исследовании оценивалась экспрессия/мутация другого типа рецептора - ФРФР2, и при другом гистологическом типе ПКР - папиллярном [9]. К сожалению, частота экспрессии ФРФР2 составила только 8,5% (у 3% выявлено ядерное окрашивание). Мутация ФРФР2 (тип мутации S252W) определена только у 1 из 62 больных (1,6%). Результаты свидетельствуют о низкой частоте экспрессии и мутации ФРФР2 у больных папиллярным раком почки. Всё же из четырех типов ФРФР особое значение отводится рецептору 1 типа и связываемому с ним ФРФ-2 [10-11].

Сравнение концентрации ФРФ у

больных метастатическим ПКР и здоровых людей

ФРФ-1 и ФРФ-2 являются основными факторами, активирующими ФРФР1. Насколько отличается их концентрация в тканях и крови здоровых людей и больных раком почки? Методом ELISA была оценена концентрация ФРФ-1/ФРФ-2 в плазме больных ПКР (N=20), имеющих не более 1 органа, пораженного метастазами, и не получавших ранее лечение, а также в плазме здоровых добровольцев (N=18) [14]. Установлено, что в крови здоровых людей уровни обоих ФРФ были достоверно ниже по сравнению с больными метастатическим ПКР (таблица 1). Наибольшие различия были продемонстрированы для ФРФ-2 (P=0,00033).

В другой работе методом Вестерн-

блот оценивалось содержание ФРФ-2 в ткани здоровой почки, в почечно-клеточном раке, а также в сальнике [15]. Наибольшее содержание ФРФ-2 было обнаружено в сальнике и опухоли почки по сравнению со здоровой тканью почки (42, 24, 18 мкг соответственно, p<0,05). Кроме того, ФРФ-2 ткани сальника и рака почки имел большую митогенную (96%, 68%, 38%, p<0,05) и ангиогенную (5,5, 2,7 и 1,6 сосудов, p<0,05) активность. Авторы предполагают, что ФРФ-2 может обладать аутокринным действием при развитии рака почки.

Изменение концентрации ФРФ-2 и фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A) в крови больных ПКР на фоне таргетной терапии сунитинибом

У 38 больных метастатическим ПКР в крови методом ELISA была проанализирована концентрация ФРФ-2 и VEGF-A, как основных факторов, обладающих проангиогенной активностью, до начала и в процессе терапии сунитинибом [12]. Медиана концентрации ФРФ-2 до лечения составила 4,5 пг/мл. Медиана концентрации VEGF-A до лечения была 320 пг/мл. У пациентов с прогрессированием болезни после двух циклов лечения сунитинибом было выявлено достоверное повышение концентрации ФРФ-2 в плазме (медиана повышения 9,21 пг/мл, P=0,001), при этом у пациентов, которые имели ответ на лечение или стабилизацию болезни изменений в уровне ФРФ-2 не было (P=0,2). Концентрация VEGF-A достоверно увеличилась у пациентов с ответом на лечение сунитинибом (медиана повышения 107 пг/мл, P=0,033), что является известным благоприятным фактором. Изменений в уровне VEGF-A у паци-

ентов с прогрессированием не выявлено (P=0.8). Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что изменение концентрации ФРФ-2 возможно является предиктором прогрессирования болезни у пациентов, получающих анти-VEGF терапию (в частности, сунитиниб), а изменение уровня VEGF-A может указывать на благоприятное течение болезни.

Результаты исследования, оценивающего роль ФРФ/ФРФР-пути у пациентов, получающих ингибиторы VEGF, будут представлены на симпозиуме ASCO-GU 2013 в Орландо [13].

Влияние ФРФ/ФРФР1 на ангиогенез при лечении препаратами, ингибирующими VEGF/рецептор VEGF

Как было отмечено выше, препараты, блокирующие путь VEGF/VEGFR, являются стандартным лечением метастатического ПКР. Несмотря на их эффективность, через некоторое время развивается прогрессирование болезни. Одним из механизмов развития резистентности может быть независимая активация ФРФ/ФРФР1 пути.

В исследовании нами была изучена эффективность ингибиторов VEGF/VEGFR в модели ангиогенеза в роговице при стимулировании факторами роста фибробластов и эндотелия сосудов. 70 мышей C57BL/6 были распределены в 7 групп (таблица 2). Ангиогенез в роговице был вызван и оценен по стандартной методике (Керуон В. с соавт.). Предварительные результаты исследования представлены на Poster Discussion Session на конгрессе ECCO-ESMO в 2011 году.

В группе негативного контроля рост новых сосудов не выявлен. Эффект применения 200 нг ФРФ-2 был сравним с 400 нг VEGF (равное количество вновь появившихся сосудов, P=0.7). В моделях стимуляции ангиогенеза фактором роста фибробластов сунитиниб и бева-

было. Таким образом, результаты исследования демонстрируют, что анти-VEGF терапия достоверно влияет на VEGF-индуцированный ангиогенез и не влияет на ФРФ-индуцированный рост сосудов. Следовательно, при активации пути «Фактор Роста Фибробластов и его Рецепторы», что было показано в предыдущих исследованиях при раке почки, стандартная терапия может оказаться неэффективной.

Практические аспекты: блокирование пути ФРФ/ФРФР в клинике

Основываясь на результатах фундаментальных исследований, демонстрирующих значимость пути ФРФ/ФРФР в развитии почечно-клеточного рака и других опухолей, несколько компаний приступили к разработке препаратов, блокирующих этот путь. Изучаемые препараты можно условно разделить на 2 поколения. Первое представлено мультикиназами ингибиторами, действие которых направлено на нескольких типов рецепторов, в том числе и ФРФР. Ко второму, новому поколению препаратов относятся высокоселективные ингибиторы только рецепторов ФРФ и даже определенного типа ФРФР. К этому классу также относятся специфические анти-ФРФР моноклональные антитела и «ловушки» ФРФ. Основанием для разработки высокоселективных препаратов является гипотеза о повышении их эффективности с возможным снижением токсичности.

Довитиниб (Новартис, Швейцария) - мультикиназный ингибитор рецепторов ФРФ (IC50 для ФРФР1 - 8 нМ, для ФРФР3 - 9 нМ), рецепторов VEGF (IC50 для VEGFR1 - 10 нМ, для VEGFR2 - 13 нМ, для VEGFR3 - 8 нМ), а также FLT3, c-kit, PDGFR. В настоящее время препарат находится в клиническом исследовании III фазы [16].

В исследовании будут включены 550 больных метастатическим ПКР, которые ранее получили 1 линию анти-VEGF терапии и 1 линию терапии ингибитором mTOR. Следовательно, авторы изучают препарат у пациентов, резистентных к стандартной таргетной терапии, блокирующей основные известные мишени. Новизна также состоит в изучении препарата в 3 линии терапии метастатического ПКР. Это представляется весьма интересным. Соответствующие критериям включения больные распределяются в группу довитиниба (500 мг перорально ежедневно, 5 дней лечения, 2 дня перерыва) или сорафениба (400 мг перорально дважды в день). Главным критерием эффективности определена выживаемость без прогрессирования.

Основанием для проведения рандомизированного исследования были результаты испытания 2 фазы, в котором довитиниб показал эффективность [17]. 59 больных метастатическим ПКР, получавших ранее антиангиогенную терапию, с метастазами в легкие, лимфатические узлы, кости и печень принимали довитиниб (500 мг, 5 дней лечения, 2 дня перерыва, в течение 28-дневного цикла). Основными побочными эффектами были тошнота, диарея, рвота, снижение аппетита, астения и усталость. Несмотря на применение препарата в прогностически неблагоприятной группе больных, медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,1 мес, а медиана общей выживаемости - 16 мес. Эффективные ответы отмечены у 8% больных, стабилизация болезни ≥ 4 мес. - у 37%. В рамках исследования проводился мониторинг VEGF и ФРФ. Достоверное снижение растворимой

формы VEGFR2 (P<0,0001), а также незначительное повышение уровня VEGF (P=0,193) и фактора роста плацент (P=0,074) свидетельствуют об ингибировании VEGFR пути. Достоверное повышение уровня ФРФ-23 после 1 цикла лечения (P<0,0001) и снижение активности pERK в опухолевой ткани (при биопсии) свидетельствует об ингибировании пути ФРФР.

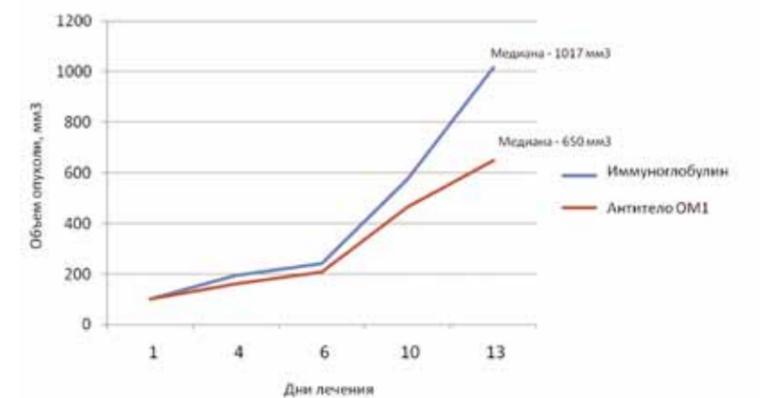
Моноклональное антитело OM-RCA-01 (Онкомас, Россия) - первое моноклональное гуманизованное антитело, специфически блокирующее 1 тип рецептора фактора роста фибробластов (аффинность 1,59 нМ). OM-RCA-01 представляет второй класс препаратов, избирательно подавляющих активность ФРФР. В прошлом году были завершены доклинические исследования по изучению эффективности антитела в отношении почечно-клеточного рака, результаты которых были представлены на ASCO 2012 [18].

В качестве модели была выбрана человеческая линия почечно-клеточного рака Saki-1. Ранее было установлено, что эта линия экспрессирует ФРФР первого и других типов. В исследовании in vitro была изучена ингибирующая активность антитела в

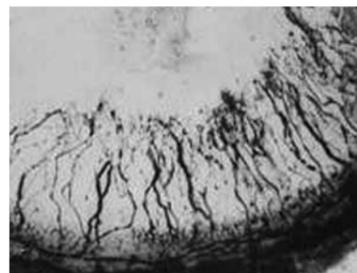
полнительными критериями эффективности было сравнение частоты достижения объема опухоли 2000 мм3 в группах мышей через 3 недели с момента начала эксперимента.

При сравнении объема опухоли уже на 13-й день от начала эксперимента были получены сильные достоверные отличия между группой основного контроля и лечебными группами OM-RCA-01 1 мг/кг (P=0,006) и OM-RCA-01 10 мг/кг (P=0,021). При этом средний объем опухоли в группе контроля, в которой лечение не проводилось, составил 963,9 мм3, а в группах с антителом OM-RCA-01 был 758,3 мм3 и 763,8 мм3 (для 1 мг/кг и 10 мг/кг, соответственно). Следовательно, основной критерий эффективности — достоверные различия в объеме опухоли между основной группой контроля и лечебной группой — был достигнут. Отличий в эффективности различных доз антитела получено не было (P=0,917).

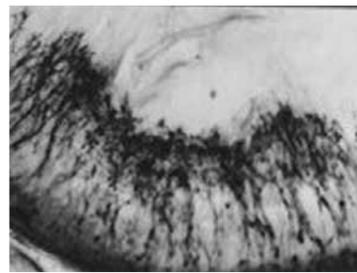
В исследовании также выявлена положительная тенденция в уменьшении объема опухоли для гуманизованного антитела в дополнительных двух группах, в которых лечение проводилось по протоколу не более двух недель



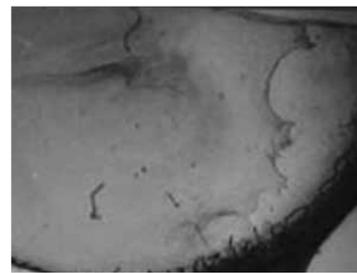
D. ФРФ и сунитиниб



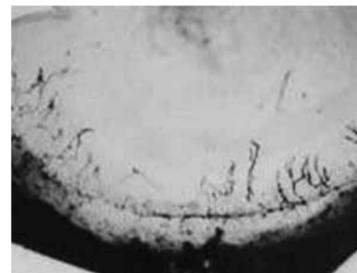
E. ФРФ и бевацизумаб



F. VEGF и сунитиниб



G. VEGF и бевацизумаб



модели со стимуляцией клеток Saki-1 фактором роста фибробластов 2 и без нее. Основным критерием эффективности являлась ингибирующая активность OM-RCA-01 по сравнению с контролем. Было установлено, что антитело достоверно подавляет эффекты ФРФ-2 на рост клеток Saki-1. При сравнении ингибирующей активности неспецифического иммуноглобулина IgG и моноклонального антитела (сопоставимые концентрации) в среде ФРФ выявлены достоверные преимущества для OM-RCA-01 (P=0,029). При этом в среде IgG и ФРФ-2 отмечен рост клеток; максимальный рост составил около 20%. Клетки в обычной питательной среде с добавлением ФРФ-2 (без добавления антитела и иммуноглобулина) демонстрировали выраженный рост (P<0,01), что также подтверждает значимость ФРФ/ФРФР в пролиферации ПКР.

В исследовании in vivo изучалось влияние гуманизованного моноклонального антитела OM-RCA-01 на рост опухоли у мышей. Основным критерием эффективности было выявление на любом этапе исследования достоверной статистической разницы (вероятность более 95%) задержки роста опухоли в лечебной группе, в которой мыши получали моноклональное антитело, по сравнению с группой основного контроля, лечение в которой не проводилось. Также сравнивали задержку роста опухоли в лечебной группе и группе, получающей неспецифический иммуноглобулин. Точкой прекращения исследования считалось достижение объема опухоли 2000 мм3. Мыши, у которых опухоль достигала указанного объема, по этическим нормам подвергались эвтаназии. До-

в сравнении с дополнительной группой мышей, к которым применялось лечение неспецифическим иммуноглобулином (Рисунок).

В таблице 3 представлены результаты сравнения частоты достижения объема опухоли 2000 мм3 в группах мышей через 3 недели с момента начала эксперимента. В группе OM-RCA-01 1 мг/кг и группе OM-RCA-01 10 мг/кг было существенно меньшее количество мышей, у которых опухоль достигла максимального размера, оцененного по стандартам, как 2000 мм3. Таким образом, по данному критерию гуманизованное антитело продемонстрировало удовлетворительную эффективность и приводило к задержке роста опухоли в течение лечебного цикла, измеряемого 3 неделями.

В случае отсутствия неприемлемой токсичности в доклинических испытаниях будет начато клиническое исследование I фазы.

Другие высокоселективные и мультикиназные ингибиторы рецептора ФРФ находятся на разной стадии изучения. Но в их случае акцент сделан на другие опухоли. Интересным представляется разработка «ловушек» фактора роста фибробластов. В частности, компаний Five Prime Therapeutics получен слитый белок, напоминающий антитело, в состав которого включен антиген-связывающий домен ФРФР. Данный препарат связывает ФРФ-1, ФРФ-2 и ФРФ-4, циркулирующие в крови. Основным показателем авторами выбран рак эндометрия.

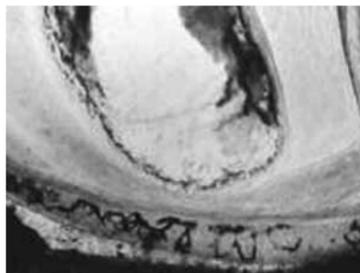
Настоящим успехом анти-ФРФ терапии является одобрение 14 декабря 2012 года в США понатиниба (высокоселективный ингибитор ФРФР1-3) для лечения гемобластов.

Таблица 2: Характеристика исследуемых групп

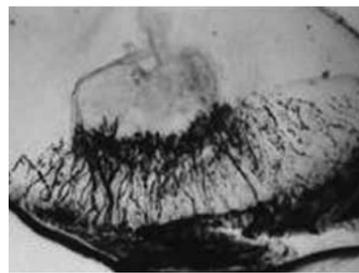
Группа	Число животных	Стимулирующий фактор	Лечение
1. Негативный контроль	10	нет	Нет
2. Позитивный контроль	10	VEGF-A	нет
3. Позитивный контроль	10	ФРФ-2	нет
4. Лечебная	10	VEGF-A	бевацизумаб
5. Лечебная	10	ФРФ-2	бевацизумаб
6. Лечебная	10	VEGF-A	сунитиниб
7. Лечебная	10	ФРФ-2	сунитиниб

цизумаб не смогли подавить рост новых сосудов (P=0.2 и P=0.85, в сравнении с ФРФ-позитивным контролем, соответственно). В моделях стимуляции ангиогенеза фактором роста эндотелия сосудов сунитиниб и бевацизумаб достоверно ингибировали рост новых сосудов (P=0.001 и P=0.001, в сравнении с VEGF-позитивным контролем, соответственно). Отличий между препаратами не

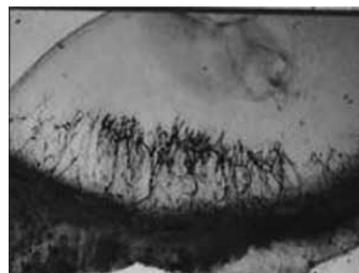
A. ФРФ, VEGF негативный



B. ФРФ позитивный



C. VEGF позитивный



Ангиогенез в роговице (черные линии - сосуды).

Заключение

Патогенетический путь фактора роста фибробластов и его рецепторов имеет важное значение в развитии и прогрессировании почечно-клеточного рака. Различные его компоненты рассматриваются в качестве мишеней таргетной терапии. Возможно, в ближайшем будущем появятся новые препараты, которые повысят общую эффективность терапии метастатического рака почки и других опухолей.

Литература

1. Kluger HM, Siddiqui SF, Angeletti C. et al. Classification of renal cell carcinoma based on expression of VEGF and VEGF receptors in both tumor cells and endothelial cells. *Laboratory Investigation* (2008) 88, 962–972.
2. Smith NR, Baker D, James NH, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Receptors VEGFR-2 and VEGFR-3 Are Localized Primarily to the Vasculature in Human Primary Solid Cancers. *Clin Cancer Res* 2010;16:3548–3561.
3. Rini BI, Atkins MB. Resistance to targeted therapy in renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2009; 10: 992–1000.
4. Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:235–53.
5. Prandoni P, Lensing A. et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with

intravenous standart heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 3339:441–445, 1992.

6. Tsimafeyeu L, Madzhuga A., Demidov L. et al. Low molecular weight heparin increases the efficacy of immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma patients with abnormal coagulation. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 15591.
7. Tsimafeyeu L, Demidov L, Stepanova E, Wynn N. and Ta H. Overexpression of fibroblast growth factor receptors FGFR1 and FGFR2 in renal cell carcinoma. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 2011;3:190–195.
8. Ho TH, Wang F, Hoang A., Tamboli P, Jonasz E. Fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) expression and activation in clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). *J Clin Oncol* 29:2011 (suppl; abstr e15015).
9. Tsimafeyeu L, Wynn N, Gordiyev M, Khasanova A. FGFR2 expression and mutation are rare in papillary renal cell carcinoma. [Abstract Number: 4069. Presentation in a Poster Session at the AACR Annual Meeting 2013].
10. Emoto N, Isozaki O, Ohmura E, et al. Basic fibroblast growth factor (FGF-2) in renal cell carcinoma, which is indistinguishable from that in normal kidney, is involved in renal cell carcinoma growth. *J Urol* 1994;152(5 Pt 1): 1626–1631
11. Zhong H, Deng F, Kong X. Expression of basic fibroblast growth factor and its receptor in renal cell carcinoma. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 1996 Nov;34(11):651–4.
12. Tsimafeyeu L, Demidov L., Ta H., Stepanova E., Wynn N. Fibroblast growth factor pathway in renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), Vol 28, No 15, suppl. 2010: 4621.
13. Ho T. et al. The role of FGF signaling in VEGF-pathway targeted therapy resistance: Data from patients and model systems. *ASCO-GU Symposium* 2013, Orlando, 14–16 Feb, Abstract 386.
14. Демидов Л.В., Степанова Е.В., Та Н., Уинн Н. Роль фактора роста фибробластов и его рецеп-

тора в патогенезе почечно-клеточного рака. Журнал «Онкоурология», Тезисы 2011, с. 247–248.

15. Mydlo JH, Kral JG, Macchia RJ. Preliminary results comparing the recovery of basic fibroblast growth factor (FGF-2) in adipose tissue and benign and malignant renal tissue. *J Urol*. 1998 Jun;159(6):2159–63.
16. Motzer R, Porta C, Bjamason G et al. Phase III trial of dovitinib (TKI258) versus sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after failure of anti-angiogenic (VEGF-targeted and mTOR inhibitor) therapies.
17. Angevin E, Grünwald V, Ravaud A. et al. A phase II study of dovitinib (TKI258), an FGFR- and VEGFR-inhibitor, in patients with advanced or metastatic renal cell cancer (mRCC). *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 4551).
18. Tsimafeyeu I, Zaveleva E, Low W. OM-RCA-01, an FGFR1 specific humanized antibody for the treatment of renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 3070).

ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯ ПРИ РАКЕ ПОЧКИ

Роль лимфаденэктомии при почечно-клеточном раке обсуждается давно. Если у пациентов с выявленным до операции поражением лимфатических узлов выполнение лимфаденэктомии является обязательным, то у больных без поражения - профилактическая лимфаденэктомия представляется нецелесообразной. Приводим данные «за» и «против».

Факты «за» лимфаденектомию

Лимфаденэктомия, дополняющая хирургическое вмешательство у онкологического пациента, может иметь лечебный эффект, а также предоставить дополнительную информацию для дальнейшего лечения и стадирования. Для проведения лимфаденэктомии необходимы объективные показания, исходя из данных предоперационных методов визуализации, данных полученных во время операции и/или рекомендаций, сформулированных на основании хорошо проведенных клинических исследований. Например, лимфаденэктомия при уротелиальной карциноме и раке предстательной железы важна для правильного стадирования заболевания и дальнейшего лечения, и, возможно, способствует увеличению общей выживаемости пациентов из группы высокого риска. Однако при раке почки показания к лимфаденектомии определены недостаточно четко.

Остаются открытыми вопросы о целесообразности лимфаденэктомии с целью стадирования при раке почки стадии N0, а также ее анатомических границах и показаниях к ее проведению при радикальной нефрэктомии или резекции почки. Решение о выполнении лимфаденэктомии необходимо принимать для каждого пациента индивидуально, основываясь на клинической ситуации, личном опыте и опыте других специалистов, а также данных лучших исследований, описанных в современной литературе.

Выявление метастатического поражения лимфатических узлов на предоперационном этапе при помощи методов инструментальных исследований или выявление во время хирургического вмешательства - разные ситуации. Так, лимфаденэктомия может использоваться у некоторых больных с местно-распространенным или метастатическим раком почки лимфаденэктомия для стадирования заболевания. Некоторые исследователи считают, что решение о выполнении лимфаденэктомии может быть сделано на основании данных методов визуализации, проведенных перед операцией, осмотра во время операции и данных номограмм. Однако в проспективных исследованиях лимфаденэктомия у больных из группы высокого риска изучена не была, а доступная литература, главным образом,

основана на данных ретроспективных исследований, что может быть причиной систематических ошибок, обусловленных отбором пациентов.

В проспективном рандомизированном исследовании (Блом и его соавт.) сравнивалась эффективность нефрэктомии и нефрэктомии с лимфаденектомией у 772 больных раком почки N0 стадии. Частота поражения лимфатических узлов составила только 4%. Более того, нефрэктомия с лимфаденектомией не увеличивали выживаемость больных по сравнению с только нефрэктомией. Поскольку это исследование многоцентровое, полученные результаты, по всей видимости, будут внедрены в клиническую практику различных учреждений и распространены на широкую популяцию пациентов. Согласно полученным данным, лимфаденэктомия приносит минимальную пользу большинству больных раком почки и не должна выполняться.

Кроме того, лимфаденэктомия при раке почки способствует увеличению риска послеоперационных осложнений. В упомянутом рандомизированном исследовании по оценке эффективности лимфаденэктомии у больных раком почки N0 стадии, лимфаденэктомия чаще приводила к следующим осложнениям: интраоперационная кровопотеря объемом более 1 литра (9,4% против 6,5%), эмболические осложнения (2,2% против 1,1%) и продолжительная лимфорея (3,9% против 2,4%), соответственно. По данным других исследователей лимфаденэктомия во время нефрэктомии приводит к увеличению времени операции и продолжительности госпитализации, а также более высокой частоте осложнений в целом. У больного могут развиваться более серьезные осложнения, которые сложно оправдать в отсутствие клинической пользы.

В литературе нет данных, поддерживающих необходимость региональной лимфаденэктомии у больных локализованным раком почки, поэтому подобная практика не рекомендована. Лимфаденэктомия может быть целесообразна у пациентов с местно-распространенным раком почки при поражении лимфатических узлов или при метастатическом процессе, если такое вмешательство технически выполнимо и безопасно для пациента. Таким образом, лимфаденэктомия может применяться только с целью стадирования заболевания для определения необходимости адьювантного лечения после

операции, поскольку прогноз у таких пациентов в целом неблагоприятный. На самом деле выживаемость больных с поражением региональных лимфатических узлов такая же, как при отдаленном метастазировании, поэтому чрезмерные попытки удаления этих узлов нецелесообразны.

Если оценивать региональную лимфаденектомию у больных раком почки по принципу «все или ничего», ее выполнение нецелесообразно. Для каждого больного решение должно приниматься индивидуально после оценки его клинических данных. Представление о том, что лимфаденэктомия должна быть выполнена всем пациентам, только потому, что хирург владеет данной методикой, ошибочно, поскольку подвергает пациента необоснованному риску без клинической пользы. В случае рака почки высокого риска представления о целесообразности региональной лимфаденэктомии противоречивы, однако совершенно ясно, что большинству больных раком почки выполнять ее не нужно.

Факты «против» лимфаденэктомии и о проблеме в целом

Урологи понимают, что у определенной группы больных с герминогенными опухолями, уротелиальной карциномой и раком полового члена лимфаденэктомия обеспечивает важную информацию по стадированию заболевания и увеличивает эффективность лечения. Однако при раке почки такого консенсуса нет. Несмотря на то, что радикальная нефрэктомия в комбинации с лимфаденектомией активно изучалась, доступные данные разрознены и недостаточно качественны. Единственное свидетельство 1 степени достоверности было получено в указанном исследовании EORTC 30881, в котором пациенты без поражения лимфатических узлов были рандомизированы для выполнения нефрэктомии с лимфаденектомией или без нее. К сожалению, в когорте пациентов преобладали случаи ранних стадий заболевания (71% T2 или меньше) и низкой степени злокачественности (73% 2 степени или меньше), также не было представлено данных подтверждающих адекватность лимфаденэктомии. Таким образом, только у 4% больных было выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов в отсутствие преимущества по выживаемости после выполнения лимфаденэктомии.

Учитывая тот факт, что лимфаденэктомия достоверно не увеличивает

частоту осложнений после нефрэктомии, единственной объективной причиной не выполнения полной лимфаденэктомии является большая продолжительность операции и необходимость вмешательства на крупных сосудах. Некоторые хирурги могут считать эти факты неоднозначными, особенно, если рассматривать нефрэктомии, как минимально инвазивное вмешательство. Тем не менее, есть данные, что лимфаденэктомия может повысить качество лечения некоторых больных раком почки.

В диагностике компьютерная томография демонстрирует 4% ложноотрицательных результатов и до 58% ложноположительных. До того момента пока методы визуализации не будут значительно улучшены, лимфаденэктомия обеспечивает наиболее точное патологоанатомическое стадирование заболевания. По сообщению исследователя Терроне и соавторов, частота пораженных лимфатических узлов повышалась при удалении большего количества узлов (частота поражения узлов 21% у больных с 13-ю и более удаленными узлами по сравнению с 10% при удалении менее 13-ти узлов). Что соответствует литературным данным по раку предстательной железы и раку мочевого пузыря. С внедрением таргетной терапии рака почки и проведением клинических исследований по адьювантной терапии точное стадирование станет особенно важным.

Вероятно, самым важным основанием для лимфаденэктомии является улучшение результатов лечения после удаления макроскопически и микроскопически пораженных лимфатических узлов. По сообщению Херлингера и соавторов, у больных после расширенной лимфаденэктомии, которую выполняли при нефрэктомии (5-летняя выживаемость составила 66%), отмечено достоверное улучшение результатов лечения по сравнению с теми, кому лимфаденектомию не выполняли (5-летняя выживаемость составила 58%). Кроме того, у пациентов с метастазами в региональные лимфатические узлы, которым выполнили радикальную нефрэктомии без лимфаденэктомии, частота локальных рецидивов составила 86%, в то время как после лимфаденэктомии локальных рецидивов отмечено не было.

Тем временем, Шафхаузер и соавторы проанализировали серию случаев рака почки в зависимости от объема лимфаденэктомии. Несмотря на то, что у больных с более расширенными лимфаденектомиями опухоль имела более неблагоприятные характеристики, показатель 5-летней выживаемости у них был выше, чем у больных, которым та-

кое вмешательство не выполнялось (70,1% против 65,6%). Не так давно Пэнтак и соавторы сообщили, что у больных раком почки с поражением лимфатических узлов отмечено улучшение показателей выживаемости после лимфаденэктомии. У пациентов, которым после лимфаденэктомии проводили иммунотерапию на основе интерлейкина-2, отмечена тенденция к большей эффективности системного лечения. Также на основании базы данных регистра SEER (по Течению, Эпидемиологии и Исходам онкологических заболеваний) отмечено, что большой объем поражения лимфатических узлов ассоциировался с более высокой выживаемостью независимо от количества положительных узлов.

Другие исследователи пытались улучшить качество отбора больных, у которых расширенная лимфаденэктомия с нефрэктомией будет наиболее целесообразна. По данным авторов поражение лимфатических узлов чаще встречается при наличии 5 признаков, среди которых: T3 или T4 стадия первичной опухоли, 3 или 4 степень злокачественности, размер опухоли 10 см или более, наличие саркоматоидного компонента и некроза в опухоли. Также было отмечено, что вероятность поражения лимфатических узлов варьирует от числа присутствующих признаков, таким образом, при наличии 2, 3, 4 и 5 факторов риска поражение лимфатических узлов было патологоанатомически подтверждено у 20%, 37%, 49% и 50% больных, соответственно.

Важно отметить, что поражение лимфатических узлов нельзя предсказать, поэтому если целью операции является минимизирование риска микроскопических метастазов в лимфатических узлах, необходимо выполнить расширенную лимфаденектомию с удалением всех групп узлов.

Резюмируя, можно утверждать, что достаточное количество данных подтверждает пользу от лимфаденэктомии у больных с клинически выявляемыми метастазами в региональные лимфатические узлы. Кроме того, даже в отсутствие радиологических данных о поражении лимфатических узлов, целесообразность лимфаденэктомии должна быть рассмотрена у больных с большими опухолями, высокой степенью злокачественности или поздней стадией заболевания, а также другими патологическими признаками. У таких пациентов расширенная лимфаденэктомия обеспечивает точное патологоанатомическое стадирование и максимальный контроль над заболеванием.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ REDEST: ПЭТ/КТ С МОНОКЛОНАЛЬНЫМ АНТИТЕЛОМ ГИРЕНТУКСИМАБОМ В ДИАГНОСТИКЕ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПОЧКИ

Термин «таргетная терапия» нам хорошо известен. Целевая или таргетная терапия предусматривает назначение таргетного препарата, воздействующего на патогенетически значимую мишень. Что же такое «таргетная» диагностика? Этого термина пока не существует. Но в самое ближайшее время он может появиться. В этом случае под «таргетной диагностикой» будут понимать использование препаратов, связывающихся с мишенью на опухолевой клетке и позволяющих ее распознать инструментальными методами.

К таким препаратам относится химерное моноклональное антитело гирентуксимаб, меченное йодом-124. Задача антитела - целенаправленно доставить радионуклид в опухоль почки, который затем будет распознан при проведении ПЭТ/КТ. Ранее было показано, что клетки рака почки в отличие от нормальных клеток экспрессируют антиген CAIX. Гирен-

туксимаб - моноклональное антитело, связывающееся с данным антигеном.

В многоцентровом открытом исследовании была оценена чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с использованием гирентуксимаба у больных с подозрением на рак почки. Пациенты имели преимущественно маленькие опухоли, при которых есть вероятность ошибки при использовании стандартных методов. Больным до операции проводилась ПЭТ/КТ с гирентуксимабом, затем для сравнения данных в течение 48 часов выполнялась стандартная КТ с контрастированием. Пациентов оперировали, выполняли гистологическое исследование опухоли и сопоставляли результаты. 226 больных были включены.

Чувствительность ПЭТ/КТ с гирентуксимабом была 86,2%, что оказалось достоверно выше по сравнению со стандартным КТ - 75,5% (P=0,023). Специфичность составила 85,9% для ПЭТ/КТ и толь-

ко 46,8% для стандартной КТ (P=0,005). На основе ПЭТ/КТ с гирентуксимабом было возможным оценить гистологический вариант почечно-клеточного рака, метод оказался наиболее эффективным для светлоклеточного типа. Гирентуксимаб был хорошо переносим.

Результаты этого первого в своем роде исследования демонстрируют высокую чувствительность и специфичность метода, сочетающего инструментальную и молекулярную диагностику, по сравнению со стандартным обследованием у пациентов с почечно-клеточным раком. Внедрение ПЭТ/КТ с гирентуксимабом в практику позволит снизить частоту диагностических ошибок, а также развить новые подходы к лечению рака почки.

Источник: Divgi C et al. J Clin Oncol 31:187-194

ПАПИЛЛЯРНЫЙ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК: ОПУБЛИКОВАНЫ ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 2 ФАЗЫ ИНГИБИТОРА MET/VEGFR2

Практически все таргетные препараты, за исключением темсиrolимуса, изучались для лечения метастатического светлоклеточного почечно-клеточного рака. Это связано с высокой частотой встречаемости этой опухоли в популяции. Второе место по встречаемости занимает папиллярный рак почки, на который исследователи наконец-то обратили внимание.

В новом номере Журнала клинической онкологии (T. Choueiri et al. JCO, January 10, 2013, vol.31, no.2, 181-186) опубликованы результаты клинического исследования 2 фазы, оценивающего эффективность и безопасность ингибитора MET и рецептора VEGF 2 типа - форетиниба. Мишень MET была выбрана для ингибирования, так как ранее исследователи обнаружили активирующую мутацию гена в папиллярном почечно-клеточном раке (ПКР). VEGFR2 может быть гиперэкспрессирован на клетках этой опухоли.

74 больных папиллярным ПКР были включены в исследование и

разделены поровну на 2 группы: в одной назначался форетиниб в дозе 240 мг 1 раз в день, 1-5 дни, каждые 14 дней, в другой - 80 мг ежедневно.

Частота объективных ответов - первичная конечная точка - составила 13,5% в общей популяции. У пациентов, имеющих мутацию MET, чаще регистрировались ответы на лечение (5 из 10 с мутацией против 5 из 57 без мутации). Длительность ответа (медиана) была 18,5 мес., а стабилизации болезни - 9,7 мес. Частота ответов, стабилизации и прогрессирования болезни между двумя группами не отличалась. Медиана выживаемости без прогрессирования в общей группе составила 9,3 мес. Наиболее частыми побочными эффектами форетиниба были усталость, гипертензия, тошнота, рвота, диарея и легочная эмболия.

Авторы делают вывод об активности препарата у пациентов с папиллярным раком почки, особенно имеющих мутацию MET. Проводится исследование 3 фазы.



ICTW
INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS WORKSHOP
ASCO • RUSSCO

Международный образовательный курс по организации клинических исследований в онкологии

Санкт-Петербург, Россия
14-16 июня 2013

Полная информация и начало регистрации на сайте www.gosoncoweb.ru (с 1 декабря 2012)

WEB-RUSSCO: ВИДЕО ДОКЛАДОВ И ЛЕКЦИЙ
Российского онкологического конгресса 2012
размещено на веб-сайте www.rosoncweb.ru



RosOncoWeb
РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС
13-15 ноября 2012
Москва, Конгресс-центр
Центра Международной Торговли



Екатеринбург, 29 марта 2013
Практические аспекты хирургического и лекарственного лечения рака яичников

Газета Общества онкологов-химиотерапевтов

Издается 2 раза в месяц. Выпуск 2.2013 - тираж 3000 экз. Заказ 500.

Адрес редакции: 119021 Москва, ул. Тимура Фрунзе, 16/3, офис 21-22, тел. (499) 245 50 78, email: info@russco.org.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.

22-23

марта 2013,
Челябинск

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ СОВРЕМЕННЫЕ СТАНДАРТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ

Место проведения:
Челябинск,
Гранд Отель Видгоф

Организаторы: Общество онкологов-химиотерапевтов,
Челябинский областной клинический онкологический диспансер
Челябинская государственная медицинская академия



ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА

22 марта 2013 (пятница)
Конференц-зал «Консул»

- 13:00** Приветствие участников
- 13:10** Особенности заболеваемости меланомой кожи в Российской Федерации
- 13:30** Распространённость меланомы в Челябинской области и на Урале.
- 13:50** Предшественники меланомы кожи и основные клинико-морфологические формы заболевания
- 14:10** Факторы риска и генетическая предрасположенность
- 14:30** Меланома кожи как болезнь с известным прогнозом.
- 15:00** Современная TNM классификация угадывает течение болезни
обед в ресторане гостиницы
- 16:00** Ранняя диагностика меланомы кожи, роль дерматоскопии
- 16:30** Хирургическое лечение меланомы кожи (отступы, лимфаденэктомия, особенности на лице)
- 17:00** Симпозиум «Адьювантная терапия меланомы кожи»
- 17:00** Применение интерферона
- 17:20** Рекомендации адьювантной терапии меланомы кожи RUSSCO
- 17:40** Другие перспективные исследования
- 18:00** Дискуссия

23 марта 2013 (суббота)

Конференц-зал «Консул»

Вопросы лечения метастатической меланомы

- 10:00** Регионарная перфузия при транзиторных метастазах на конечностях
- 10:30** Химиотерапия и биохимиотерапия
- 11:00** Таргетная терапия
- 11:30** кофе-пауза
- 11:50** Терапия, воздействующая на лимфоциты
- 12:20** Лечение метастазов в головной мозг: терапевтическая и хирургическая тактика
- 12:50** Гамма-нож для лечения метастазов в головной мозг
- 13:20** Какие методы диагностики использовать при динамическом наблюдении и мониторинге болезни? Место ПЭТ.
- 13:50** Дискуссия
- 14:00** Ланч и общение

Конференц-зал «Дипломат»

Увеальная меланома

- 10:00** Границы безопасности органосохраняющего лечения меланом хориоидеи
- 10:30** Клинические проявления меланомы хориоидеи на разных стадиях её развития: офтальмоскопическая диагностика, возможности визуализирующих методов исследования
- 11:00** Меланома хориоидеи и частота её гистотипов.
- 11:30** кофе-пауза
- 11:50** Пloidометрический профиль опухолей у больных с меланомой хориоидеи.
- 12:20** Эпидемиологическая характеристика увеальной меланомы у пациентов Челябинской области
- 12:50** Дискуссия
- 13:00** Закрытие

Регистрация

Регистрация бесплатная, осуществляется на сайте www.rosoncoweb.ru

Материалы и сертификат

Зарегистрированные участники получают Рекомендации по лечению меланомы кожи RUSSCO в качестве материалов и сертификат с начислением квалификационных баллов RUSSCO - 3,0

Проживание

Специальная цена для участников конференции на проживание в 5-звездной гостинице Гранд Отель Видгоф (www.hotelvidgof.ru) - 6.000 руб/ночь

Контакты

По вопросам участия и проживания просьба обращаться к Егоровой Юлии Олеговне, тел. (499) 245 50 78, email: egorova@russco.org