

ФГБУ «РОНЦ  
им. Н.Н.Блохина РАМН»,  
г. Москва

# ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ РАК ПОЧКИ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Д.А. Носов

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

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 заболевания уже имеет или приобретает позднее генерализованный характер [2]. Поэтому проблема лечения диссеминированных форм почечно-клеточного рака (мПМКР), 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 мПМКР. 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 мПМКР 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 мПМКР 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-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ 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 (сПМКР) [57, 63, 130, 165]. Оказалось, что при спорадическом сПМКР соматические мутации или гиперметилование промотера VHL-гена, приводящие к потере функциональной активности гена, также обнаруживаются, но несколько реже - в 30-70% и 5-10% случаев соот-

ветственно [12-14].

Ген *VHL* по природе своей является геном-супрессором и обеспечивает 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- $\alpha$ ), инсулиноподобного фактора роста (IGF), карбоангидразы-IX (CA-IX) и ряда других факторов, регулирующих процессы неангиогенеза, 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 эта 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 различные мишени: сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб (ингибиторы VEGFR), бевацизумаб (анти-VEGF моноклональные антитела), темзиролимус и эверолимус (ингибиторы mTOR) (табл.1). 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- $\alpha$  – в дозе 9 млн Ед. п/кожно 3 раза в неделю. Результаты исследований практически совпадали. В исследовании AVOREN использование 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 пациенты 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 тирозинкиназы при ПКР являются рецепторы семейства VEGFR, PDGFR и др. Причем предклинические данные указывают на то, что различные препараты, воздействующие на одни и те же мишени, различаются по способности блокировать их при определенных концентрациях (табл.2) [22]. Поэтому, даже препараты одного и того же класса могут отличаться по своим фар-

макодинамическим 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 кровотечений 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 регистрации послужили результаты 3 фазы рандомизированного исследования, в котором сорафениб доказал свою эффективность у больных с прогрессирующим заболеванием на фоне или после иммунотерапии [24]. Препарат назначался в дозе 800 мг/сутки. Несмотря на относительно невысокую частоту объективных эффектов (10%), определяемых в соответствии с

Таблица 1.  
Эффективность таргетных препаратов при мПКР

Клинические исследования	Фаза	Число больных, группа риска	Линия терапии	ОЭ	ВДП 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
Темсиролимус 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
Эверолимус 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
Тивозаниб vs сорафениб [36]	3	517 Все группы риска	1 или 2 (после ИТ)	33% vs 23%	11,9 vs 9,1 p=0.04	Нет данных

Примечание: 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.

Таблица 2.

Фармакодинамическая характеристика низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназ VEGFR [22]

Препарат и IC <sub>50</sub> *	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	–

Примечание: \*IC<sub>50</sub> – концентрация препаратов [нМ], обеспечивающая 50% ингибирование (подавление фосфорилирования) рецепторов, стимулированных специфическим лигандом.

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% пациентов 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-й 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.

*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-й 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 гипотиреоз 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 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 оказался 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 промежуточно-го 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%). Несмотря на то, что по результатам рандомизированных исследований эффективность пазопаниба сопоставима с сунитинибом, профиль токсичности и переносимости двух препаратов может существенно отличаться. По этой причине в настоящее время проводится прямое сравнение препаратов в рандомизированном исследовании, в которое планируется включить 876 ранее не леченных больных мПКР.

*Акситиниб и тивозаниб* – новые ингибиторы ТК 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. На сегодняшний день это пока единственные законченные исследования, в которых проводилось прямое сравнение таргетных препаратов между собой.

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 про-

демонстрировал 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 (Торисел)*, 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 результаты 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/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю позволило достоверно увеличить медиану времени до прогрессирования с 3 до 5,5 мес. и медиану общей выживаемости с 7,3 до 10,9 мес. в сравнении с монотерапией ИНФ в дозовом режиме 18 МIU x 3 раза в неделю [38]. При подгрупповом анализе темсиролимус также оказался эффективным 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 редукации дозы темсилоимуса 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 фармакоки-

нетический 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, pazopanib, 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 тирозинкиназными 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 гг. В результате многофакторного анализа были выделены 6 неблагоприятных факторов, которые ассоциировались с низкой продолжительностью жизни: уровень гемоглобина ниже нижней границы нормы (НГН), уровень скорректированно-

го 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% соответственно; в группе неблагоприятного прогноза (присутствуют 3 и более неблагоприятных фактора) – 8,8 мес. и 7% соответственно (табл.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 артериальная гипертензия (АГ), было уделено особое внимание, поскольку данный вид осложнения в большей степени специфичен для антиангиогенной терапии, чем для других видов лекарственного лечения. И хотя точный механизм развития гипертензии в этих случаях до конца не ясен, было высказано предположение, что подъем артериального давления на фоне лечения может являться своеобразным суррогатным фармакодинамическим маркером достижения биологически эффективной дозы препаратов, воздействующих на мишени VEGF/VEGFR. В недавно представленном мета-анализе результатов лечения 544 больных, получавших лечение сунитинибом в рамках нескольких клинических исследований, было продемонстрировано, что развитие артериальной гипертензии 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.).

Таблица 3.

Прогностическое значение факторов риска у пациентов диссеминированным раком почки и показатели выживаемости (Heng D et al.)

Прогноз	Факторы риска: - соматический 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.

Примечание: \*ВГН – верхняя граница нормы

В исследовании CALGB, в котором больные получали комбинацию бевацизумаб+ИНФ, также отмечалась корреляция между развитием артериальной гипертензии ( $\geq 2$  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 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 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% случаев 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 превышающая 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 возростала 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 боль-

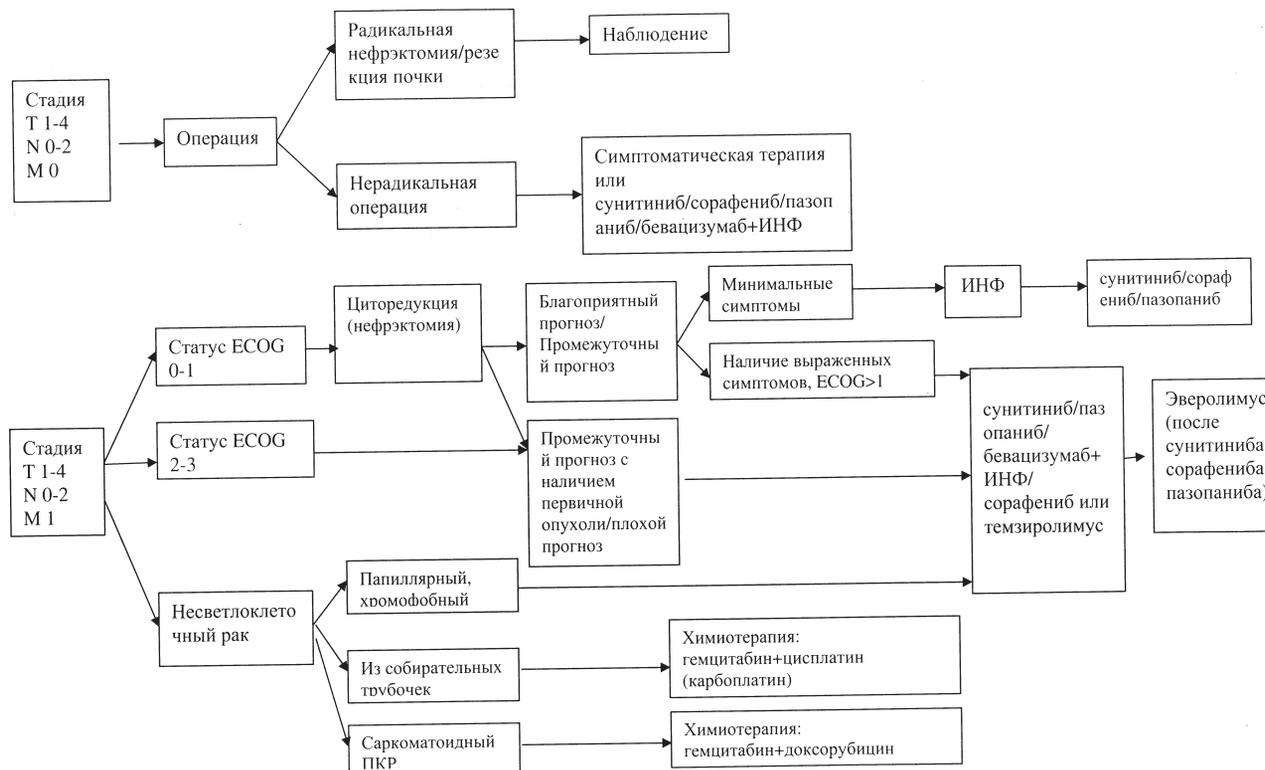


Рис.1. Алгоритм лечения пациентов метастатическим раком почки

ных в удовлетворительном соматическом состоянии и с резектабельной первичной опухолью. 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- $\beta$ , 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 [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 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. – т.2. – С.48-49.
2. Тимофеев И.В., Аксель Е.М. Почечно-клеточный рак в России в 2008 году // J. Malignant Tumors. – 2010. – Vol.1. – P.1-4.
3. Bukowski R.M. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma. The role of interleukin-2 // Cancer. – 1997. – Vol.80. – P.1198-11220.
4. Motzer R.J., 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. – Vol.10. – 6302s–3s.
5. Motzer R., Hutson T., Tomczak P., Bukowski R., Oudard S., Sylvie Negrier, Szczylik C., Figlin R. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon-alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol.27. – P.3584-3590.
6. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol.356. – P.2271-2281.
7. Escudier B., Koralewski P., Pluzanska A. et al. A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon-2a vs placebo/interferon-2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2007 (suppl; abstr. 3). – Vol.25. – 2s.
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. – 2011. – Vol.29 (suppl; abstr. 4560).
9. Lam J.S., Shvarts O., Leppert J.T., Figlin R.A., Belegun A.S. Renal cell carcinoma: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy // J. Urol. – 2005. – Vol.173. – P.1853-1862.
10. Delabunt B., Eble J.N. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors // Mod Pathol. – 1997. – Vol.10. – P.537-544.
11. Rini B.I., Campbell S.C., Escudier B. Renal cell carcinoma // Lancet. – 2009. – Vol.373. – P.1119-1132.
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. – Vol.34. – P.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. – Vol.94. – P.1569-1575.
14. Smits K.M., Schouten L.J., van Dijk B.A. et al. Genetic and epigenetic alterations in the von Hippel-Lindau gene: the influence on renal cancer prognosis // Clin. Cancer Res. – 2008. – Vol.14. – P.782-787.
15. Schmidt L., Dub F.M., Chen F. et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas // Nat. Genet. – 1997. – Vol.16. – P.68-73.
16. Schmidt L., Junker K., Nakaigawa N. et al. Novel mutations of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas // Oncogene. – 1999. – Vol.18. – P.2343-2350.
17. Sanders M.E., Mick R., Tomaszewski J.E. et al. Unique patterns of allelic imbalance distinguish type 1 from type 2 sporadic papillary renal cell carcinoma // Am. J. Pathol. – 2002. – Vol.161. – P.997-1005.
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. – 2004. – Vol.164. – P.17-22.
19. Morris M.R., Maina E., Morgan N.V. et al. Molecular genetic analysis of FH-1, FH, and SDHB candidate tumour suppressor genes in renal cell carcinoma // J. Clin. Pathol. – 2004. – Vol.57. – P.706-711.
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. – Vol.28. – P.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. – Vol.28. – P.2144-2150.
22. Hutson T. Novel therapeutics for metastatic renal cell carcinoma/ T. Hutson, R. Figlin // Cancer. – 2009. – Vol.115 (10 suppl). – P. 2361-2367.
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. – Vol.300(19). – P.2277-2285.
24. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. 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. – 2009. – Vol.27. – P.3312-3318.
25. Escudier B., Szczylik 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. – 2009. – Vol.27. – P.1280-1289.

26. Pawson T. Regulation and targets of receptor tyrosine kinases / T. Pawson // *Europ. J. Cancer.* – 2002. – Vol.38. – S.3-S10 (suppl. 5).
27. Skinner MA. RET tyrosine kinase and medullary thyroid cells are unaffected by clinical doses of STI571 / M.A. Skinner, S.D. Safford, A.J. Freermerman // *Anticancer Res.* – 2003. – Vol.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. – Vol.295. – P.2516-2524.
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. – Vol.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. – Vol.356. – P.115-124.
31. Gore M., Szczyluk C., Porta C. et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. [www.thelancet.com/oncology](http://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. – Vol.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. – Vol.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. – Vol.378. – P.1931-1939.
35. Nosov D.A., Esteves B., Lipatov O.N. et al. Antitumor activity and safety of tivozanib (AV-951) in a phase II randomized discontinuation trial in patients with renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol.30. – P.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.* – 2012. – Vol.30(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. Klatte et al. // *Cancer.* – 2007. – Vol.109. – P.2257-2267.
38. Hudes G. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma / G. Hudes, M. Carducci, P. Tomczak et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol.356. – P.2271-2281.
39. Dutcher J. Effect of temsirolimus versus interferon- $\beta$  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. // *Europ. J. Cancer.* – 2006. – Vol.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. // *Europ. J. Cancer.* – 2009. – Vol.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. – Vol.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. – Vol.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-alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma / R. Motzer, T. Hutson, P. Tomczak et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.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. – Vol.171. – P.1071-1076.
47. Mickisch G.N. Value of tumorenephrectomy in conjunction with immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial (EORTC30947) / G.N. Mickisch, A. Garin // *Europ. Urol.* – 2000. – Vol.37(suppl 2). – P.55.
48. Thomas A., Rini B., Lane B., Dreicer R. et al. Response of the Primary Tumor to Neoadjuvant Sunitinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma // *J. Urol.* – 2009, February. – Vol.181. – P.518-523.
49. Jonasch E., Wood C., Matin S. et al. Phase II Presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.27, №25. – P.4076-4081.
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. – Vol.28. – P.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. – P.60-66.