

ФГБУ «НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ

ВОЗМОЖНОСТИ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ УРООНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

А.К. Носов, С.А. Рева, А.В. Воробьев

*Мы всегда должны
помнить о возможной
индивидуализации лечения
с использованием любых
доступных на сегодняшний
день факторов прогноза —
как клинических, так и
молекулярных.
Как минимум,
это позволит ряду
пациентов избежать
ненужного токсического
лечения.*

Рак предстательной железы

В последние 3 года зарегистрирован ряд новых лекарственных препаратов, которые в крупных рандомизированных исследованиях показали достоверное увеличение как безрецидивной, так и общей выживаемости больных раком предстательной железы. Сегодня мы уже можем говорить о таргетной гормональной терапии препаратом абиратерон, который избирательно блокирует фермент CYP17, отвечающий за образование тестостерона из малых андрогенов, синтезируемых из холестерина надпочечниками, периферическими тканями и клетками самой опухоли в условиях кастрации. Однако единственным достоверным позитивным прогностическим фактором достижения объективного ответа на терапию абиратероном как в первой, так и во второй линии была длительность эффекта кастрационной гормональной терапии более 16 месяцев. На сегодняшний день прогностические молекулярные маркеры для выбора между продолжением гормональной терапии абиратероном или энзилутамидом и цитотоксической химиотерапией таксанами (доцетаксел и кабацитаксел) у пациентов с кастрационно-рефрактерным РПЖ отсутствуют. Основными факторами стратификации больных остаются клинические признаки.

Хотя, возможно, гиперпродукция уровня ПСА была одним из первых молекулярных факторов прогноза и мониторинга лечения больных РПЖ. Уровень ПСА достоверно коррелирует со стадией опухолевого процесса, степенью дифференцировки и объективно отражает эффективность проводимого лечения; его выраженное (менее 4 нг/мл) снижение от исходного уровня говорит о хорошем прогнозе и возможности проведения, в том числе, интермиттирующей кастрационной терапии. Уровень ПСА у пациентов с метастатическим опухолевым процессом менее 5 нг/мл на момент постановки диагноза часто говорит о первичной гормонорезистентности и высоком риске висцеральных метастазов вследствие саркоматоидной или нейроэндокринной дифференцировки опухоли простаты. Эти пациенты требуют принципиально другого подхода к лечению с применением цитотоксической химиотерапии.

Еще одним подходом к индивидуализации лечения больных кастрационно-резистентным РПЖ с минимальной симптоматикой является аллогенная вакцина «sipuleucel-T», улучшающая медиану выживаемости на 4,1 месяца в сравнении с плацебо (HR для смерти: 0,78; P = 0,03).

При достаточно высокой эффективности и низком профиле токсичности гормональной терапии метастатического РПЖ это заболевание остается смертельным, что требует дальнейшего поиска лекарственных препаратов и четких критериев для индивидуального подхода к выбору тактики лечения.

Рак мочевого пузыря

За последние десятилетия в клиническую практику внедрено немного препаратов для лечения рака мочевого пузыря (РМП). Терапия, основанная на препаратах платины, остается краеугольным камнем в периперационной терапии и лечении метастатических поражений. Цисплатин является основой лечения метастатического РМП с 1976 года, когда появились первые данные о его эффективности при переходноклеточном раке [1]. Вторая линия терапии метастатического процесса имеет ограниченное применение без убедительных данных об уве-

личении общей выживаемости. В то же время, с 2005 года одобрено 7 препаратов для лечения метастатического рака почки по результатам положительного ответа в III фазах исследований, и 4 препарата одобрено с 2009 года для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Если в первом случае лечение основано на ингибировании VEGF и путей mTOR, а во втором на угнетении сигнала андрогеновых рецепторов, то при системном лечении РМП терапевтический подход до сих пор основан на цитотоксических режимах, не оказывающих селективного таргетного воздействия на опухолевые клетки.

Тем не менее, проведен ряд исследований, направленных на разработку новых стратегий таргетной терапии уротелиального рака, в том числе с возможной молекулярной индивидуализацией лечения.

Rink M. и соавт. (2012) подтвердили прогностическое значение гиперэкспрессии HER2 при РМП и эффективность направленной на HER2 терапии [2]. Hussain и соавт. сообщили о результатах II фазы исследования, включавшего 44 пациентов метастатическим уротелиальным раком с гиперэкспрессией HER2, не получавших ранее системного лечения. Всем больным проведена терапия по схеме PGC плюс трастузумаб. Объективный ответ отмечен у 31 пациента (70%), а медиана общей выживаемости составила 14,1 месяцев. Среди нежелательных явлений чаще всего отмечались явления миелосупрессии.

Кроме HER2, на предклиническом этапе в исследовании вариантов лечения РМП подтверждена эффективность таргетного воздействия на фактор из группы ErbB трансмембранных рецепторов – EGFR. В исследовании SWOG 0031 проведено лечение 31 пациента с метастатическим РМП (мРМП) ингибитором EGFR гефитинибом [3]. Ответ на лечение получен только у одного пациента при средней выживаемости без прогрессирования (ВБП) 2 месяца. В другой небольшой серии наблюдений представлены результаты терапии 20 больных еще одним мелкомолекулярным ингибитором EGFR – эрлотинибом [4]. Уменьшение стадии T2 до неинвазивного процесса после лечения отмечено у 7 пациентов (35%), еще у 5 (25%) наблюдался полный ответ на неoadъювантную терапию (резидуальной опухоли выявлено не было). Тем не менее, авторы сделали вывод, что роль эрлотиниба на основании полученных данных оценить трудно, поскольку стадия pT0 выявляется у 15% больных мышечно инвазивным раком мочевого пузыря после изолированного хирургического лечения или при радикальной цистэктомии с адъювантной химиотерапией по схеме MVAC.

Лапатиниб, являющийся антагонистом как EGFR, так и HER2, оценен во 2 фазе исследования при мРМП с включением 59 пациентов, проведенного Wulfing C. и соавт. (2009). У всех больных имело место прогрессирование при проведении предшествующей терапии препаратами платины. Только у одного больного этой серии отмечен частичный ответ на лечение лапатинибом. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) составили соответственно 8,6 и 17,9 недель. Тем не ме-

нее, стабилизация заболевания отмечена у 18 пациентов (31%), и клиническая эффективность была более выраженной при гиперэкспрессии EGFR.

Во II фазе исследования Hahn N.M. и соавт. (2011) продемонстрировали результаты терапии 43 больных метастатическим раком мочевого пузыря при отсутствии лечения в анамнезе VEGF-направленным моноклональным антителом (бевацизумаб) в сочетании с GC. Авторы наблюдали значительную токсичность с тремя связанными с лечением летальными исходами, а также 21% тромбозомболических осложнений (ТЭО) 3-4 степени (примечательно, что при редукции дозы гемцитабина частота ТЭО уменьшилась с 41 до 8%). Полный и частичный ответ достигнут соответственно у 8 (19%) и 23 (51%) пациентов [6]. Роль бевацизумаба при РМП может проясниться после завершения продолжающейся III фазы исследования его комбинации с GC и монорежима GC.

Ингибирование mTOR сигнального пути — одно из перспективных направлений блокирования ангиогенеза и достижения клинического эффекта при опухолях разных локализаций. Во II фазе исследования 15 пациентов метастатическим РМП получали лечение ингибитором mTOR темсиrolимусом. ВБП и ОВ составили 2,5 и 3,5 месяца. Несмотря на полученные необнадуживающие результаты, Iyer G. и соавт. (2012) показали потенциальную эффективность ингибиторов mTOR при мутациях TSC1 и NF2, когда гиперэкспрессия mTOR является показателем высокой чувствительности к эверолимусу [7].

В заключение можно сказать, что, как и в случае других злокачественных опухолевых поражений, результаты лечения рака мочевого пузыря будут улучшаться по мере понимания его биологии. Несмотря на то, что сегодня таргетная терапия не дала существенного скачка в улучшении выживаемости, отмечается увеличение интереса к применению при определенных молекулярных повреждениях как уже существующих, так и исследуемых препаратов. Такие повреждения могут являться маркерами эффективности терапии и в настоящее время широко исследуются.

Почечноклеточный рак

Почечноклеточный рак (ПКР) не чувствителен к цитостатической химиотерапии; суммарный ответ на лечение не превышает 6%, а средняя продолжительность жизни больных 6 месяцев. Наиболее важную роль в обеспечении резистентности к проводимому лечению отводили гиперэкспрессии белка множественной лекарственной устойчивости (MDR-1, P-гликопротеин). Этот белок синтезируется здоровыми клетками проксимальных канальцев почки, из которых чаще всего развиваются опухоли. Ингибиторы MDR-помпы в проведенных в последние годы исследованиях не продемонстрировали увеличения эффективности цитостатической терапии, а гиперэкспрессия белка множественной лекарственной устойчивости не имела прогностического значения. Это может быть обусловлено полиморфизмом MDR-1 или наличием других механизмов лекарственной резистентности.

С конца 80-х годов высокодозная терапия IL-2 и интерфероном-альфа была стандартом в лечении больных метастатическим раком почки, медиана общей выживаемости этих больных составляла 1 год; только 10% из них жили более 5 лет. Активное применение таргетных препаратов, блокирующих ангиогенез и пути сигнальной трансдукции, позволило в настоящее время добиться безрецидивной выживаемости до 27 месяцев и общей выживаемости 40 месяцев.

Развитие ПКР связано с потерей активности гена VHL (von Hippel-Lindau) в результате мутации или метилирования. VHL кодирует цитоплазматический белок, который в состоянии нормоксии связывается с фактором, индуцируемым гипоксией (HIF1), снижая его количество. В состоянии гипоксии VHL-комплекс разрушается, что приводит к накоплению HIF1, который через гиперэкспрессию генов увеличивает синтез сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), трансформирующего фактора роста (TGF- α). Полная инактивация VHL гена подтверждена более чем в 76% спорадического светлоклеточного рака почки. Потеря экспрессии VHL приводит к накоплению HIF1- α при нормоксии, что через вышеописанный механизм стимулирует пролиферацию опухолевых клеток и ангиогенез. Центральную роль в регуляции опухолевого процесса играют VEGF и EGFR. Гиперэкспрессия последних обеспечивает развитие сосудов растущей опухоли, активируя каскад сигналов, включающих Raf/MEK/ERK сигнальный путь.

Тактика ингибирования EGFR (панитумумаб, лапатиниб, цетуксимаб, gefитиниб) не показала эффективности в ряде проведенных исследований. Наиболее перспективными оказались мультикиназные ингибиторы ангиогенеза (бевацизумаб, сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб). Однако эти препараты демонстрируют высокий уровень токсичности и низкую частоту объективных ответов (35-40%), являющуюся важным прогностическим фактором. Molina A.M. и соавт. (2013) продемонстрировали достижение объективных ответов у 398 (38%) пациентов среди 1059 больных метастатическим раком почки, проходивших лечение сунитинибом. Медиана безрецидивной выживаемости и общей выживаемости была достоверно продолжительнее у пациентов с развитием объективных ответов по сравнению с теми, кто не ответил на лечение, — 16,3 и 5,3 месяцев, 40,1 и 14,5 месяцев, соответственно ($P < 0,001$). Как достижение максимального эффекта полный ответ был зафиксирован только у 12 больных (1,2%) [8].

Частота полных ответов у больных раком почки встречается крайне редко и практически не зависит от проводимого лечения. Iacjvelli R. и соавт. (2013) провели метаанализ частоты полных ответов у 2747 больных метастатическим раком почки, которые были разделены на тех, кто получал антиангиогенную терапию (бевацизумаб 48%, сунитиниб 26%, пазопаниб 20% и сорафениб 6%), и группу контроля (интерферон 85% и плацебо 15%). В первой группе больных частота полных регрессов опу-

холи составила 2,0% (95% CI, 1,2-2,8) по сравнению с 1,4% (95% CI, 0,7-2,1) в контрольной группе. Относительный риск развития полных ответов у больных, проходивших лечение антиангиогенными препаратами, по сравнению с контрольной группой составил 1,52 (95% CI, 0,85-2,73; $p=0,16$) [9].

В указанные сигнальные патогенетические пути ПКР вовлечено огромное число молекул, многие из них (VHL, HIF1, CA 19, pVEGFR1, VEGFR1 и 2, pPDGFR и другие) претендовали на роль прогностических факторов течения опухолевого процесса и ответа на проводимое лечение. Все они демонстрировали прогностическую ценность, четко коррелировали со стадией процесса, степенью дифференцировки и клиническими факторами прогноза, но не превосходили их в оценке вероятности ответа опухоли на лечение. Поэтому в повседневной практике стратификация больных метастатическим ПКР осуществляется по набору клинических прогностических факторов, разработанных Мотцером в 1999 году на материале пациентов, проходивших иммунотерапию интерфероном. Начиная с 2004 года, критерии Мотцера были неоднократно модифицированы на основе анализа результатов лечения больных таргетными препаратами. Наиболее цитируемые критерии в настоящее время принадлежат Heng D.Y. и соавт. (2009). По количеству негативных признаков, выявленных у пациента, определяется группа прогноза, которой соответствует уровень 2-летней выживаемости (хороший 0 признаков — 75%, промежуточный 1-2 признака — 53%, плохой 3 и более признаков — 7%) [10]. По международным рекомендациям в соответствии с группой прогноза должно быть назначено лечение блокатором ангиогенеза. Также может быть решен вопрос о необходимости циторедуктивной нефрэктомии. У больных с плохим прогнозом операция нецелесообразна при возможности лечения темсиролимусом.

Причиной полных регрессов у больных метастатическим почечноклеточным раком могут быть механизмы, не связанные с ангиогенезом, в частности, регресс за счет активации иммунной системы. В ряде работ показаны иммуностимулирующие возможности сунитиниба по сравнению с другими блокаторами тирозинкиназ.

Ренессанс иммунотерапии

Несмотря на увеличение продолжительности безрецидивного периода и общей выживаемости при лечении ингибиторами тирозинкиназ и путей сигнальной трансдукции по сравнению с группами плацебо и терапией высокими дозами интерферона, объективные ответы наблюдаются редко. У всех больных с течением времени развивается резистентность к проводимой таргетной терапии с формированием более агрессивной опухоли как по степени дифференцировки, так и по молекулярному профилю. Нельзя забывать также о достаточно высоком уровне токсичности применяемой таргетной терапии при раке почки. Все это требует поиска новых максимально индивидуализированных стратегий лечения. Одним из таких направлений может стать иммунотерапия.

Терапия высокими дозами ИЛ-2 демонстрирует 6-13% объективных ответов, при этом у ряда больных их длительность может быть более 2 лет. Исследования влияния уровня экспрессии карбоангидразы 9 типа, циклооксигеназы 2 типа на вероятность развития длительных ответов имели противоречивые результаты, не позволившие продемонстрировать эффективность такого подхода.

Использование аутологичного материала для вакцинации может рассматриваться как один из вариантов строгой индивидуализации лечения.

AGS-003

Вакцина на основе аутологичных дендритных клеток. В исследовании II фазы Figlin R.A. и соавт. (2011) продемонстрировали более длительную медиану безрегрессирующей выживаемости больных, получавших сунитиниб с вакциной AGS-003 по сравнению с монотерапией сунитинибом (11,9 и 8 месяцев, соответственно). Усиления токсичности при комбинированном лечении не отмечено [11].

Лизат аутологичных опухолевых клеток (Reniale)

В исследовании III фазы Reniale было продемонстрировано улучшение времени безрецидивной выживаемости больных местно распространенным раком почки, получавших адьювантную терапию лизатом аутологичных опухолевых клеток после нефрэктомии. May M. и соавт. провели ретроспективный анализ нерандомизированной группы больных раком почки стадии pT2-3Nx-2M0, одни из которых получали адьювантную вакцинацию Reniale после нефрэктомии, в то время как другие ограничивались только хирургическим лечением. Достоверные различия в общей выживаемости больных зафиксированы только в подгруппе pT3; 5- и 10-летняя выживаемость пациентов с адьювантной терапией и только хирургическим лечением составила 71,3% и 65,4%, 53,6% и 36,2%, соответственно ($p=0.022$) [12]. Применение аутологичных строго специфичных для данного пациента онкопротеинов может достоверно увеличивать общую и безрецидивную выживаемость больных раком почки.

Недостатком аутологичных вакцин, содержащих цельные клетки или клеточные экстракты, является непредсказуемая низкая концентрация опухоль-ассоциированных антигенов (ОАА), конкурирующих с разнообразием нормальных клеточных антигенов, что часто недостаточно для формирования полноценного специфического иммунного ответа. Поэтому синтетические моно- и полипептидные вакцины более привлекательны в плане индивидуализации иммунотерапии за счет активной предсказуемой презентации отобранных ОАА, которые будут являться таргетами для антител и/или Т-клеток. Вакцинация этими белками должна вызывать специфический иммунный ответ к опухолевым клеткам, экспрессирующим данные антигены.

Вакцина TroVax (онкофетальный антиген 5T4) вирус-модифицированная вакцина Ankara - MVA-5T4

Онкофетальный антиген 5T4 крайне редко экспрессируется в здоровых тканях, но его экспрессия отмечается в плаценте и более чем в 80% карцином почки, предстательной железы, прямой кишки, молочной железы и яичников. В метастатических тканях данных опухолей высокая экспрессия этого антигена определяется практически всегда. Важно, что он экспрессируется на поверхности клетки; это делает его доступным как для Т-клеточного иммунного ответа, так и для антител. В девяти клинических исследованиях I и II фазы продемонстрированы высокая безопасность и достоверное формирование 5T4 специфического иммунного ответа, который был связан с положительными клиническими эффектами у большинства пациентов, в том числе и при раке почки [13]. К сожалению, в исследовании III фазы комбинированного лечения MVA-5T4 и группы плацебо с сунитинибом и интерфероном или ИЛ-2 преимуществ в общей выживаемости не продемонстрировано — 20,1 и 19,2 месяца, соответственно ($p=0,55$). Больные, у которых зарегистрирован выраженный синтез специфических 5T4 антител, имели значительно более продолжительное время общей выживаемости [14]. Авторы склонны связывать это не со специфичностью ответа, а с общим состоянием больного и его иммунокомпетентностью. У больных с небольшим объемом опухоли и нормальными показателями уровня гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов ответ по антителам был наиболее выраженным, и наоборот. Это может быть связано с приобретенными в ходе онкогенеза молекулярными возможностями блокирования иммунного ответа клетками опухоли.

Проблема формирования специфического иммунного ответа на опухолевую ткань в том, что она не экспрессирует подлинно чужеродных для ее хозяина антигенов, в связи с чем система гистосовместимости (HLA) не запускает основные механизмы отторжения, и реакция может развиваться только по аутоиммунному типу.

Напомним, что HLA гены располагаются в 6-й хромосоме человека. В ее структуре они подразделяются на области HLA-A, HLA-B, HLA-C и HLA-D. В свою очередь, каждая область имеет варианты (аллели). Например, HLA-A имеет 23 аллеля.

Среди областей генов HLA выделяют 3 класса. К I-му классу относятся гены HLA-A, HLA-B и HLA-C. Они контролируют распознавание любых чужеродных антигенов. Ко II-му классу относятся гены HLA-D, регулирующие силу иммунного ответа. Гены III-го класса контролируют синтез молекул системы комплемента. Система HLA индивидуально неповторима и реагирует на внедрение любых чужеродных агентов, что во всех случаях провоцирует иммунологический конфликт. Результат HLA типирования обозначается как HLA-A 01; 02. Это значит, что исследована область A и выявлены гены аллелей 01 и 02.

Попытка индивидуализировать иммунотерапию по типу HLA-A пациента проведена в исследовании мультипептидной вакцины IMA-901.

Лечебная противоопухолевая мультipeптидная вакцина IMA-901

IMA-901 – мультipeптидная вакцина, состоящая из 9 различных связывающих белков HLA I класса и одного пептида HLA II класса, ассоциированных с опухолью. На введение этой вакцины происходит одновременная активация CD8+ и CD4+ Т-клеток в отношении сразу нескольких антигенов, ассоциированных с опухолью, что приводит к широкой опухоль-специфичной иммунной реакции, действующей в отношении отобранных мишеней на злокачественных клетках. Белки, составляющие вакцину, были выбраны на основании их гиперэкспрессии в клетках рака почки по сравнению с нормальными клетками. 9 из 10 отобранных белков соответствовали HLA-A 02 генотипу, это определило отбор пациентов для лечения только с данным типом комплекса гистосовместимости. В исследованиях I и II фазы было установлено, что IMA-901 безопасна, хорошо переносится, обладает иммуногенностью, демонстрирует тенденцию к улучшению общей выживаемости. Побочные эффекты ограничивались местными реакциями на введение. Уровень общей выживаемости составил 87%, 79% и 68%, соответственно 6, 12 и 18 месяцев. У пациентов с ответами Т-клеток на несколько презентируемых антигенов, что наблюдалось у 26% вакцинированных больных, вероятность клинической стабилизации заболевания была значительно выше [15]. В настоящее время завершен набор пациентов в исследование III фазы.

Наличие выраженного специфического иммунного ответа после вакцинации опухоль-ассоциированными антигенами может являться фактором отбора больных для продолжения проводимой иммунотерапии. Это можно рассматривать как вариант индивидуализации лечения.

Чрезвычайно интересным представляется направление таргетной иммунотерапии, основанное на регуляции активности Т-лимфоцитов. Опухоль способна уклоняться от иммунного ответа организма, формируя локальную иммуносупрессию, взаимодействуя с регуляторными рецепторами Т-лимфоцитов. Опухоль использует защитные механизмы здоровых тканей, предохраняющие ее от аутоиммунных реакций, и может экспрессировать белки, которые взаимодействуют с рецепторами Т-клеток (Т-лимфоциты, В-лимфоциты), предотвращая или ограничивая иммунный ответ на ОАА. К известным на сегодняшний день механизмам регуляции относят Т-регуляторные клетки и ингибирование рецепторов CTLA4 и PD-1. Эффективность такого подхода была продемонстрирована у больных диссеминированной меланомой, принимавших ипилимумаб.

Анти-CTLA-4 (CD152) моноклональные антитела (ипилимумаб)

Антиген цитотоксических Т-клеток 4 (CTLA-4) экспрессируется на мембране активированных клеток. Их активация начинается с распознавания антигена. Если анализируемый белок распознается как чужеродный, то за-

пускается второй сигнальный путь активации Т-клеток. На их поверхности экспрессируется белок CD28, который взаимодействует с белками семейства B7 (CD80, CD86), экспрессирующимися антиген-презентирующими клетками; эта реакция запускает сигнал, активизирующий Т-клетки. CTLA-4 имеет более высокую аффинность к белкам B7, благодаря этому он вытесняет CD28 из реакции, следствием чего становится угнетение Т-клеток. Лиганд B7 может экспрессироваться опухолевыми клетками и их микроокружением, что позволяет им блокировать иммунные реакции на ОАА. Ипилимумаб является полностью человеческим иммуноглобулином G1, который связывает CTLA-4, благодаря чему сохраняется активация иммунных клеток.

Yang J.C. и соавт. (2007) представили результаты II фазы исследования применения ипилимумаба у пациентов с метастатическим почечноклеточным раком. У 5 из 40 набранных пациентов отмечен частичный ответ с продолжительностью от 7 до 21 месяца. Однако аутоиммунные осложнения были зарегистрированы у 60% больных, 3-4 степени у 15% и в большинстве случаев были представлены диареей. При этом ответы наблюдались только у пациентов с развитием аутоиммунных осложнений [16]. Эти результаты не позволили рекомендовать ипилимумаб для III фазы исследований при метастатическом раке почки.

Рецептор программируемой смерти 1 (PD-1)

PD-1 – это еще один ко-активатор Т-лимфоцитов, имеющий 2 лиганда PD-L1 (B7-H1 или CD 274) и PD-L2 (B7-DC или CD273). Подобно CTLA-4 лиганды.

PD-1 экспрессируются как антиген-презентирующими клетками, так и клетками опухоли, что позволяет им блокировать иммунный ответ. Ограничение активности Т-клеток при воспалительном или аутоиммунном ответе является основной функцией PD-1. Анти-PD-1 антитело BMS-936558 (MDX-1106) ниволумаб было применено в I фазе клинического исследования у 39 пациентов с различными опухолевыми процессами. Были зарегистрированы 1 продолжительный полный ответ у пациента с колоректальным раком, по 2 частичных ответа при меланоме и почечноклеточном раке, два выраженных частичных ответа отмечены при немелкоклеточном раке легкого и меланоме. В последующем в исследование I фазы было включено 266 больных с распространенными солидными опухолями (меланома, немелкоклеточный рак легкого, кастрационно-резистентный рак простаты, почечноклеточный рак, колоректальный рак). Токсичность 3-4 степени встречалась в 14% случаев, 3 больных умерли вследствие развития легочных осложнений. Аутоиммунная токсичность ниволумаба отличалась от ипилимумаба: диарея встречалась реже, а пневмонит чаще. Ответы на лечение зарегистрированы у 28% больных меланомой, 18% немелкоклеточным раком легкого, 27% почечноклеточным раком. Продолжительность ответа составила от 20 до 31 месяца [17]. У 42 пациентов в опу-

холовом материале определяли экспрессию PD-L1. У 17 больных с отсутствием экспрессии лиганда не отмечено ни одного клинического ответа, у 9 из 25 положительной экспрессией зафиксирован объективный ответ опухоли [18]. Таким образом, экспрессия PD-L1 в опухолевой ткани может быть маркером эффективности при лечении ниволумабом, что требует подтверждения в крупных клинических исследованиях.

Предотвращение взаимодействия PD-1 с лигандом возможно через блокирование лиганда. В исследовании I фазы анти-PD-L1 антитело BMS-936559 (MDX-1105) показало 12% объективных ответов у пациентов с метастатическим почечноклеточным раком.

Идентификация биомаркеров, которые смогут прогнозировать объективный ответ рака на таргетное лечение, остается важной задачей. К сожалению, до сих пор в большинстве случаев эти молекулы ускользают от исследователей. Несмотря на то что терапия рака почки на сегодняшний день окончательно стала прицельно молекулярной, выявить единственную точку приложения не представляется возможным. Процессы, регулирующие пролиферацию и дифференцировку опухолевых клеток, а также их взаимоотношения с микроокружением, чрезвычайно многофакторны; блокируя один сигнальный путь, мы даем возможность клеткам активизировать другие, часто неиспользуемые дифференцированными клетками, вероятно, берущими их в сложившейся ситуации из глубины эмбриогенеза. Успех цитотоксической химиотерапии при герминогенных опухолях, когда при правильном лечении 10-летняя выживаемость составляет 95%, а также отсутствие подобной эффективности, казалось бы, у патогенетической таргетной терапии наводят на мысль, что попытки узконаправленного вмешательства в онкогенез без отчетливого понимания компенсаторных механизмов развития опухолевой ткани могут быть ошибочными. Опухоль является единой частью всего организма, она не может использовать иные механизмы регуляции пролиферации и дифференцировки. В онтогенезе одни механизмы уже сыграли свою роль, а другие

превалируют сейчас. Если онкогенез рассматривать как aberrантный эмбриогенез, то, возможно, в определенном момент молекулярного воспитания опухоли мы попадаем в точку совпадения механизмов регуляции, результатом чего могут стать необратимые изменения не только в опухоли, но и в здоровом органе, как, например, развитие летальных пульмонитов при использовании mTOR-ингибиторов или блокаторов PD-1, или 60% осложнений, связанных с применением блокаторов CTLA-4, вследствие развития аутоиммунных реакций при частоте ответа 12,5%. При этом ответы наблюдаются только у больных с развитием этих самых аутоиммунных реакций. Возникновение диастолической гипертензии в ответ на терапию блокаторами тирозинкиназы ассоциировано с лучшим клиническим исходом больных почечноклеточным раком. Медиана выживаемости пациентов с повышением диастолического давления более 90 мм рт. ст. была достоверно выше, чем у больных с нормальным артериальным давлением (130 недель и 42 недели, соответственно) [19]. Эти данные подтверждают наличие точки перекреста интересов в молекулярных механизмах регуляции опухоли и здоровых тканей. Вероятно, чем больше созревает опухоль под воздействием нашего лечения, чем прицельнее и глубже в сигнальной цепи наше воздействие, тем выше вероятность такого конфликта. Поэтому важны не только молекулярные точки прогноза эффективности, но и триггеры развития осложнений.

Конечно, достигнутые сегодня результаты лечения больных раком почки позволяют говорить об успехах в увеличении безрегрессивной и общей выживаемости, однако это требует постоянного приема таргетных препаратов и у ряда больных сопровождается выраженной токсичностью, что значительно снижает качество жизни. В связи с этим мы всегда должны помнить о возможной индивидуализации лечения с использованием любых доступных на сегодняшний день факторов прогноза: как клинических, так и молекулярных. Как минимум, это позволит ряду пациентов избежать ненужного токсического лечения.

Литература

1. *Yagoda A, Watson R.C., Gonzalez-Vitale J.C. et al.* Cisplatin and carboplatin in advanced bladder cancer // *Cancer Treat. Rep.* – 1976. – Vol.60 – P.917-923.
2. *Rink M, Chum F.K., Dablen R. et al.* Prognostic role and HER2 expression of circulating tumor cells in peripheral blood of patients prior to radical cystectomy: a prospective study // *Eur. Urol.* – 2012. – Vol.61 – P.810-817.
3. *Petrylak D.P., Tangen C.M., Van Veldhuizen P.J. Jr. et al.* Results of the Southwest Oncology Group phase II evaluation (study S0031) of ZD1839 for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium // *BJU Int.* – 2010 – Vol.106 – P.349-354.
4. *Pruthi R.S., Nielsen M., Heathcote S. et al.* A phase II trial of neoadjuvant erlotinib in patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing radical cystectomy: clinical and pathological results // *B.J.U. Int.* – 2010 – Vol.106 – P.349-354.
5. *Wulfing C., Maciels J.P., Richel D.J. et al.* A single-arm, multicenter, open-label phase 2 study of lapatinib as the second-line treatment of patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma // *Cancer* – 2009 – Vol.115 – P.2881-2890.
6. *Hahn N.M., Stadler W.M., Zon R.T. et al.* Phase II trial of cisplatin, gemcitabine, and bevacizumab as first-line therapy for metastatic urothelial carcinoma: Hoosier Oncology Group GU 04-75 // *J. Clin. Oncol.* – 2011 – Vol.29 – P.1525-1530.
7. *Iyer G., Hanrahan A.J., Milowsky M.I. et al.* Genome sequencing identifies a basis for everolimus sensitivity // *Science* – 2012 – P.338-321.
8. *Molina A.M., Lin X., Korytowsky B. et al.* Sunitinib objective response in metastatic renal cell carcinoma: Analysis of 1059 patients treated on clinical trials // *Eur. J. Cancer.* – 2013. – №16. – P.789-782.

9. *Iacjvelli R, Alesini D, Palazzo A. et al.* Targeted therapies and complete responses in first line treatment of metastatic renal cell carcinoma. A meta-analysis of published trials // *Cancer Treat. Rev.* – 2013. – №11. – P.192-1988.
10. *Heng D.Y, Xie W, Regan M.M. et al.* Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results from a large, multicenter study // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.27. – P.5794-5799.
11. *Figlin R.A, Nicollette C.A, Amin A. et al.* Monitoring T-cell responses in a phase II study of AGS-003, an autologous dendritic cell-based therapy in patients with newly diagnosed advanced stage renal cell carcinoma in combination with sunitinib // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – №15. (Suppl.): Abstract 2532.
12. *May M, Kendel F, Hoscbke B. et al.* Adjuvant autologous tumour cell vaccination in patients with renal cell carcinoma. Overall survival analysis with a follow-up period in excess of more than 10 years // *Urologe A.* – 2009. – Vol. 48. – P.1075-1083.
13. *Amato R.J, Shingler W, Naylor S. et al.* Vaccination of renal cell cancer patients with modified vaccinia ankara delivering tumor antigen 5T4 (TroVax) administered with interleukin 2: a phase II trial // *Clin. Cancer Res.* – 2008 – Vol.14. – P.7504-7510.
14. *Amato R.J, Hawkins R.E, Kaufman H.L. et al.* Vaccination of Metastatic Renal Cancer Patients with MVA-5T4: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study // *Clin. Cancer Res.* – 2010. – №15. – P.5369.
15. *Reinhardt C, Zdrojowy R, Szczylik C. et al.* Results of a randomized phase II study investigating multi-peptide vaccination with IMA901 in advanced renal cell carcinoma (RCC) // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol.28. Abstract 4529.
16. *Yang J.C, Hughes M, Kammula U. et al.* Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis // *J. Immunother.* – 2007. – Vol.30. – P.825-830.
17. *Brahmer J.R, Drake C.G, Wollner I. et al.* Phase I study of single agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: Safety clinical activity, pharmacodynamics and immunologic correlates // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol.28. – P.3167-3175.
18. *Topalian S.L, Hodi F.S, Brahmer J.R. et al.* Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol.366. – P.2443-2454.
19. *Rixe O, Dutcher J, Motzer R. et al.* Diastolic blood pressure (dBp) and pharmacokinetics (PK) as predictors of axitinib efficacy in metastatic renal cell cancer (mRCC) [abstract 5045] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.27. – 15 suppl:245s.