

Алексеева Г.Н.¹, Гурина Л.И.², Волков М.В.², Евтушенко Е.В.²

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

¹ КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница № 2» Департамента здравоохранения Приморского края, 690105, г. Владивосток, Россия;

² ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» Департамента здравоохранения Приморского края, 690105, г. Владивосток, Россия

Цель исследования: изучение безрецидивной общей выживаемости пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в процессе таргетной терапии и определение оптимального подхода при планировании лечения.

Материал и методы. В исследование включены пациенты с метастатическим почечно-клеточным раком ($n = 88$, из них 63 (71,6%) мужчин и 25 (28,4%) женщин, средний возраст $55,5 \pm 9,6$ года). Больные с благоприятным прогнозом составили 42%, промежуточным – 52,3, неблагоприятным прогнозом – 5,7% случаев. Первая линия таргетной терапии проведена 88, вторая – 26, третья – 7 пациентам.

Результаты. Таргетная терапия одной или нескольких линий позволила достичь 20 мес медианы беспрогрессивной выживаемости пациентов. Проведение нескольких линий лечения увеличило медиану общей выживаемости до 42 мес по сравнению с пациентами, получившими одну линию лечения (медиана – 30 мес), $p = 0,001$. Побочные эффекты таргетной терапии были обратимыми. В 1-й линии таргетной терапии отдано предпочтение сунитинибу, во 2-й – сорафенибу. Сорафениб имел преимущество при несветлоклеточных формах рака почки. При благоприятных факторах прогноза, метастазах в паренхиматозные органы проводили таргетную терапию бевацизумабом.

Ключевые слова: таргетная терапия; метастатический почечно-клеточный рак; факторы прогноза; медиана выживаемости.

Для цитирования: Алексеева Г.Н., Гурина Л.И., Волков М.В., Евтушенко Е.В. Исследование эффективности таргетной терапии у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком. *Российский онкологический журнал*. 2017; 2 2(3): 136–141. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-3-136-141>

Для корреспонденции: Алексеева Галина Николаевна, канд. мед. наук, врач, уролог, заведующая урологическим центром; 690105, г. Владивосток, ул. Русская, д. 57. E-mail: algala@dns.vl.ru.

Alekseeva G.N.¹, Gurina L.I.², Volkov M.V.², Evtuchenko E.V.²

STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF TARGETED THERAPY IN METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA PATIENTS

¹ Vladivostok Clinic Hospital No 2, Vladivostok, 690105, Russian Federation;

² Primorsky Regional Oncology Dispensary, Vladivostok, 690105, Russian Federation

Objective. To study the relapse-free overall survival in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients after the targeted therapy and to develop optimal approach to the treatment schedule.

Material and methods. The research included 88 mRCC patients of mean age of 55.5 ± 9.6 years, 63 (71.6%) men and 25 (28.4%) women. 42.0% patients had a favorable prognosis, 52.3% – intermediate one and 5.7% of the cases had poor prognosis. First line targeted therapy was carried out in 88 patients, the second line – in 26 patients, and the third line – in 7 patients.

Results. The one or several lines of targeted therapy allowed to achieve 20 months of a median in survival without progression of the disease. Several lines of treatment increased a median of general survival up to 42 months in comparison with the patients who were involved in the one line of treatment (a median = 30 months), $p = 0.001$. Side effects of targeted therapy were reversible. In the first line targeted therapy the preference was given to sunitinib, in the second line – to sorafenib. Sorafenib had an advantage in case of not light-cellular forms of renal carcinoma. In cases with favorable prognosis factors, metastases into organ parenchyma, targeted therapy with bevacizumab was carried out.

Key words: targeted therapy; metastatic renal cell carcinoma; prognosis factors; survival median.

For citation: Alekseeva G.N., Gurina L.I., Volkov M.V., Evtuchenko E.V. Study of the effectiveness of targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma patients. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*. (Russian Journal of Oncology). 2017; 22 (3): 136–141. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-3-136-141>

For correspondence: Galina N. Alekseeva, MD, PhD, Urologist, Vladivostok Clinic Hospital No 2, Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: algala@dns.vl.ru.

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 24 January 2017

Accepted 23 March 2017

Актуальность проблемы

Результаты лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) остаются неудовлетворительными. Заболевание характеризуется отсутствием чувствительности к традиционной химиотерапии и низкой медианой продолжительности жизни. До 2005 г. возможности лекарственного лечения мПКР были ограничены применением интерферонов альфа-2а (ИНФ-2а) и интерлейкина-2 в группе больных с благоприятным прогнозом и минимальной распространенностью опухолевого процесса [1, 2]. Переход на новый уровень лечения мПКР обусловлен появлением таргетных лекарственных препаратов, ингибиторов рецепторов тирозинкиназы к VEGF/VEGFR (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб), гуманизированных анти-VEGF-моноклональных антител (бевацизумаб), ингибиторов сигнального пути mTOR (эверолимус, темсиролимус) [3–5]. До настоящего времени нет единого мнения о том, какая последовательность назначения таргетных препаратов наилучшая и наименее токсичная [6]. В исследованиях COMPARS и PISCES изучена токсичность сунитиниба и пазопаниба в 1-й линии лечения. В исследованиях RECORD-1 и AXIS акситиниб показал лучшее качество жизни по сравнению с сорафенибом, а терапия эверолимусом приводила к отсрочке токсичности [7, 8]. Сравнение результатов исследований TARGET и AXIS позволило говорить о кумулятивной токсичности последовательного применения двух различных ингибиторов тирозинкиназ и эффективного использования временного перерыва, снижения дозы препаратов для уменьшения токсичности и улучшения качества жизни [9, 10]. Не получено убедительных данных о преимущественной последовательности применения ингибитор VEGFR – ингибитор VEGFR или ингибитор VEGFR – ингибитор mTOR [11]. Остается нерешенной экономическая проблема обеспечения пациентов необходимыми лекарственными препаратами, относящимися к разряду дорогостоящих. В повседневной клинической практике на выбор препаратов для лечения мПКР влияют иные факторы: спектр зарегистрированных в стране таргетных препаратов, внесение их в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), наличие стандартов лечения. Ограничение финансовых ресурсов, обеспечивающих бесплатное лечение онкологических больных, требует индивидуального подхода к планированию противоопухолевой лекарственной терапии мПКР.

Цель исследования – изучение безрецидивной общей выживаемости пациентов мПКР в процессе таргетной терапии и определение оптимального подхода при планировании лечения.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели за период 2007–2015 гг. сформирован территориальный электронный регистр пациентов с мПКР с указанием их паспортных данных, наименований лекарственных препаратов, разовых, курсовых доз и необходимого количества препаратов из расчета на год, номера и даты протокола врачебной комиссии онкологического диспансера. В регистр внесены сведения о 446 пациентах с мПКР, из которых 88 (19,7%) включе-

ны в открытое наблюдательное клиническое исследование беспрогрессирующей и общей выживаемости в процессе таргетной терапии. Учитывая высокую стоимость лекарственных препаратов, обеспечение инвалидов за счет средств федерального бюджета было возможно в объеме не более 25% потребности. Решение проблемы обеспечения недостающего количества лекарственных препаратов для пациентов с мПКР осуществлялось за счет средств бюджета Приморского края в рамках государственной программы развития здравоохранения Приморского края и за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС) по программе государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи. Средняя стоимость лечения одного пациента с мПКР препаратами таргетного действия в течение 6 мес составила 920 005,92 руб.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $55,5 \pm 9,6$ года, минимальный – 33, максимальный – 76 лет, из них мужчин было 63 (71,6%), женщин – 25 (28,4%). Нефрэктомия выполнена 77 (87,5%), резекция почки – 1 (1,1%) пациенту; у 10 (11,4%) больных проведена биопсия опухоли в связи с наличием противопоказаний к хирургическому лечению. У всех исследуемых пациентов диагноз «рак почки» верифицирован морфологически. Наиболее часто встречался светлоклеточный рак почки – у 77 (87,5%) пациентов, реже аденокарцинома – у 3 (3,4%), саркомоподобный рак – у 2 (2,3%), папиллярный рак – у 2 (2,3%) и неклассифицируемый рак – у 4 (4,5%). Недифференцированный (G4) и низкодифференцированный (G3) рак почки выявлен у 45 (51,2%), высокодифференцированный (G1) и умереннодифференцированный (G2) рак почки – у 43 (48,8%) пациентов. У большинства (40,9%) заболевание диагностировано в IV (T4N0M1, T1-3N0-1M1) стадии, преимущественно с метастазами (MTC) в кости, легкие, лимфатические узлы и печень, доля пациентов с III (T3aN0M0, T3bN0M0, T3cN0M0, T1-3N1M0) стадией составила 30,7%, с I (T1a-1bN0M0) и II (T2aN0M0 T2bN0M0) стадией – 4,5 и 23,9% соответственно [12]. Пациенты с локализованным раком почки включались в исследование после регистрации прогрессии заболевания. При планировании лекарственной терапии учитывали факторы прогноза заболевания в соответствии с критериями модели MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) [13]: факторы, связанные с заболеванием (количество и локализация метастазов, гистологическое строение опухоли), связанные с пациентом (возраст, общее состояние по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), сопутствующие заболевания), связанные с лечением (анамнез, цель лечения). С неблагоприятным прогнозом ассоциировались пониженный уровень гемоглобина (< 110 г/л), тромбоцитоз ($> 300 \cdot 10^9$ л), повышенное содержание лактатдегидрогеназы (> 480 ед./л), гиперкальциемия ($> 2,57$ ммоль/л), общее состояние больного по шкале ECOG (> 0), время от постановки диагноза до начала лечения (до 1 года). По прогнозу заболевания, в соответствии с критериями MSKCC, пациенты с мПКР разделены на 3 категории. Пациенты с благоприятным прогнозом (нет факторов риска) составили 42% (37), промежуточным прогнозом (1–2 фактора риска) – 52,3% (46), неблагоприятным прогнозом (3 и более фактора риска) – 5,7% (5). Контролирова-

ли эффективность лечения методом компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Параметры полного, частичного ответа на лечение, стабилизация, прогрессирование заболевания оценивали по критериям RESIST 1.1. Исследование костных метастазов осуществляли дополнительно методом радионуклидной диагностики (сцинтиграфии). До начала таргетной терапии 56 (63,6%) пациентам с мПМКР, преимущественно с благоприятным и промежуточным прогнозом заболевания, проводили терапию интерферонами альфа-2а (ИНФ-2а) в режиме от 3 до 9 млн МЕ 3 раза в неделю через день, внутримышечно, в течение от 3 до 12 мес. У 32 (36,4%) пациентов таргетная терапия проводилась без предшествующего лечения ИНФ-2а.

Результаты и обсуждение

Препаратами выбора для таргетной терапии пациентов с мПМКР были ингибиторы тирозинкиназ сунитиниб, сорафениб, реже – пазопаниб, моноклональное антитело к VEGF бевацизумаб, ингибитор сигнального пути mTOR эверолимус. Решение о назначении таргетной терапии при мПМКР принималось врачебным консилиумом (комиссией) в составе врачей-онкологов, специалистов по лекарственной терапии опухолей, хирургическому лечению и радиотерапии. При выборе таргетного препарата оценивали факторы прогноза заболевания: нефрэктомия в анамнезе, гистологическое строение опухоли, количество и рас-

пространенность метастатических очагов, токсичность лечения, возраст, состояние пациента, отклонения лабораторных показателей, тяжесть сопутствующих заболеваний, комплаентность пациентов. Значение имели проблемы экономического и социального характера: доступность бесплатных лекарственных препаратов, возможность закупки препаратов за счет средств федерального, регионального бюджетов и ОМС, наличие у пациента региональной или федеральной льготы, дающей право на бесплатное обеспечение лекарственными средствами. Необходимо было предусмотреть и прогнозировать длительность таргетной терапии, наличие запасов таргетного препарата, возможные перерывы в лечении вследствие токсичности, непереносимости или отсутствия необходимого препарата, наличие препаратов для проведения 2-й (3-й) линии терапии.

В 1-й линии лечения 88 пациентов с мПМКР использовано 5 вариантов таргетной терапии (табл. 1). Сунитиниб был препаратом выбора для лечения 55,7% больных (медиана возраста – 55 лет), из них мужчины составили 75,5%, женщины 24,5%. Нефрэктомия выполнена у 85,7% пациентов. Общее состояние у 83,7% пациентов было удовлетворительным: 0 баллов по шкале ECOG. Значительная доля больных данной подгруппы имела метастазы в легкие (51%), лимфатические узлы (40,8%) и кости (28,6%), в 59,2% случаев метастазы характеризовались поражением одного органа. Прогноз эффектив-

Таблица 1

Характеристика пациентов, получивших первую линию лечения, %

Показатель	Сунитиниб n = 49 (55,7)	Сорафениб n = 23 (26,1)	Бевацизумаб n = 13 (14,8)	Эверолимус n = 2 (2,3)	Пазопаниб n = 1 (1,1)
Возраст, лет	55 (37–76)	55 (40–67)	56 (37–71)	53 (47–65)	66
Мужчины	37 (75,5)	16 (69,6)	7 (53,8)	2	1
Женщины	12 (24,5)	7 (30,4)	6 (46,2)	0	0
Оценка общего состояния по шкале ECOG					
0	41 (83,7)	18 (78,3)	13 (100)	–	–
≥1	8 (16,3)	5 (21,7)	–	2	1
Предшествующая нефрэктомия					
Да	42 (85,7)	21 (91,3)	12 (92,3)	2	1
Локализация метастазов					
Легкие	25 (51,0)	17 (73,9)	8 (61,5)	2	0
Кости	14 (28,6)	8 (34,8)	3 (23,1)	0	0
Печень	8 (16,3)	2 (8,7)	2 (15,4)	0	0
Лимфоузлы	20 (40,8)	7 (30,4)	3 (23,1)	0	1
Прочие	4 (8,2)	1 (4,3)	1 (7,7)	0	1
Количество органов, пораженных метастазами					
1	29 (59,2)	11 (47,8)	8 (61,5)	2	0
2	12 (24,5)	11 (47,8)	5 (38,5)	0	1
≥3	8 (16,3)	1 (4,4)	0	0	0
Прогноз по модели MSKCC					
Благоприятный	11 (22,4)	13 (56,5)	13 (100)	0	0
Промежуточный	34 (69,4)	10 (43,5)	0	2	0
Неблагоприятный	4 (8,2)	0	0	0	1

Таблица 2

Характеристика пациентов, получивших 2-ю и 3-ю линии лечения, %

Показатель	Сунитиниб n = 11	Сорафениб n = 12	Бевацизумаб n = 2	Эверолимус n = 8
Возраст, лет	61 (49–73)	68 (37–72)	64 (63–65)	56 (37–71)
Мужчины	7 (63,6)	8 (66,7)	1	3 (37,5)
Женщины	4 (36,4)	4 (33,3)	1	5 (62,5)
Оценка общего состояния по шкале ECOG				
0	4 (36,4)	5 (41,7)	1	2 (25)
≥1	7 (63,6)	7 (58,3)	1	6 (75)
Предшествующая нефрэктомия				
Да	11 (100)	12 (100)	2	8 (100)
Локализация метастазов				
Легкие	6 (54,5)	7 (58,3)	2	5 (62,5)
Кости	4 (36,4)	2 (16,7)	0	3 (37,5)
Печень	3 (27,3)	0	0	0
Лимфоузлы	3 (27,3)	5 (41,7)	2	2 (25)
Прочие	2 (18,2)	0	0	0
Количество органов, пораженных метастазами				
1	5 (45,5)	8 (66,7)	0	6 (75)
2	5 (45,5)	3 (25)	2	2 (25)
≥3	1 (9,1)	1 (8,3)	0	0
Прогноз по модели MSKCC				
Благоприятный	4 (36,4)	2 (16,7)	0	0
Промежуточный	2 (18,2)	4 (33,3)	0	3 (37,5)
Неблагоприятный	5 (45,5)	6 (50)	2	5 (62,5)

ности лечения по модели MSKCC у большинства пациентов был благоприятный (22,4%) и промежуточный (69,4%). В подгруппу сунитиниба включено 8,2% пациентов с неблагоприятным прогнозом. Препарат назначали в дозе 50 мг/сут в течение 4 нед с 2-недельным перерывом (по схеме 4 + 2).

В подгруппе больных, получавших сорафениб (26,1%), отсутствовали пациенты с неблагоприятным прогнозом. Возрастная медиана больных составила 55 лет, мужчин было 69,6%, женщин – 30,4%. У 91,3% пациентов выполнена нефрэктомия. В 78,3% случаев статус по ECOG соответствовал 0 баллов. У больных в подгруппе сорафениба чаще регистрировали метастазы в легкие (73,9%) и кости (34,8%), реже – в лимфатические узлы (30,4%) по сравнению с предыдущей подгруппой. Сорафениб получали 47,8% больных, имевших метастатические поражения двух органов, в то время как сунитиниб – 24,5%. Суточная доза сорафениба составляла 800 мг, по 2 таблетки (400 мг) в 2 приема.

Бевацизумаб в 1-й линии лечения получили 14,8% больных. Это были пациенты с удовлетворительным общим состоянием (статус по ECOG – 0 баллов), преимущественно с метастазами в легкие (61,5%), реже – с метастазами в кости и лимфатические узлы (по 23,1%). В данную подгруппу не включались пациенты с метастазами в 3 и более органа. Все пациенты характеризовались благоприятным прогнозом. Препарат вводился в дозе 10 мг/кг массы тела пациента внутривенно 1 раз в 14 дней с одновременным приемом ИНФ-2а от 3 до 9 млн МЕ.

Двое больных (2,3%) в 1-й линии лечения получали эверолимус в дозе 10 мг/сут и 1 (1,1%) – пазопаниб в дозе 800 мг/сут (2 таблетки по 400 мг). У всех пациентов статус по ECOG соответствовал ≥1. Эверолимус был назначен пациентам с метастазами в легкие и промежуточным прогнозом, пазопаниб – пациенту с метастазами в лимфатические узлы, головной мозг и неблагоприятным прогнозом.

На 1-й линии таргетной терапии летальный исход, обусловленный прогрессией мПМКР, зарегистрирован в 38,6% (34) случаев. На фоне стабилизации и частичной регрессии метастатических очагов продолжили 1-ю линию лечения 31,8% (28) пациентов.

Вследствие прогрессирования рака почки у 37,5% пациентов проведены 2-я и 3-я линии лечения: 26 и 7 пациентов соответственно (табл. 2). Выбор препарата зависел от использованных в предыдущих линиях. Во 2-й линии у 10 (11,4%) пациентов лечение проводилось сорафенибом после сунитиниба, у 9 (10,2%) – сунитинибом после сорафениба, у 6 (6,8%) – эверолимусом после бевацизумаба и 1 (1,1%) пациент получал бевацизумаб после сунитиниба.

Третья линия таргетной терапии проведена 7 (8%) пациентам. Сунитиниб получили 2 пациента в последовательности: бевацизумаб – эверолимус – сунитиниб и сунитиниб – сорафениб – сунитиниб.

Возврат к сунитинибу в 3-й линии был обусловлен длительным перерывом (более 12 мес) после 1-й линии терапии сунитинибом. Сорафениб получили 2 пациента в последовательности: бевацизумаб – сунитиниб – сорафениб и бевацизумаб – эверолимус – сорафениб. Эверолимус получили 2 пациента в последовательности: сорафениб – сунитиниб – эверолимус и сунитиниб – сорафениб – эверолимус. Лечение

бевацизумабом в 3-й линии проведено 1 пациенту в последовательности: бевацизумаб – сорафениб – бевацизумаб. Возврат к бевацизумабу в 3-й линии лечения обусловлен длительным интервалом (более 12 мес) после лечения бевацизумабом.

Медиана возраста пациентов, получивших 2-ю и 3-ю линии лечения, составляла от 56 до 68 лет. В подгруппе сунитиниба и сорафениба мужчин было большинство: 63,6 и 66,7% соответственно, в подгруппе эверолимуса женщин – 62,5%. Общее состояние больных ухудшилось по сравнению с 1-й линией лечения и составило по шкале ECOG ≥1 балла соответственно в подгруппе сунитиниба – у 63,6%, сорафениба – у 58,3, эверолимуса – у 75% пациентов. У пациентов, включенных во 2–3-ю линии лечения, преобладали метастазы в легкие и кости (у пациентов в подгруппе сорафениба дополнительно метастазы в лимфатические узлы – 41,7%), в единичных случаях в подгруппах сунитиниба и сорафениба регистрировали метастазы с поражением 3 и более органов. Пациенты характеризовались преимущественно промежуточным и неблагоприятным прогнозом: в подгруппе сунитиниба – в 18,2 и 45,5%, сорафениба – 33,3 и 50%, эверолимуса – 37,5 и 62,5% соответственно.

Характеристика степени токсичности таргетной терапии пациентов с мПМКР

Степень токсичности	Сунитиниб (n = 49)	Сорафениб (n = 23)	Бевацизумаб (n = 13)	Эверолимус (n = 2)	Пазопаниб (n = 1)
0–1	32 (65,3)	13 (56,5)	9 (69,2)	2 (100)	1 (100)
2	13 (26,5)	8 (34,8)	4 (30,8)	–	–
3–4	4 (8,2)	2 (8,7)	–	–	–

Токсический характер таргетной терапии определялся механизмом действия препаратов, дозой, длительностью применения, возрастом пациентов и наличием сопутствующей патологии. Степень токсичности оценивалась по шкале CTC-NCI (Clinical Trial Centre, National Cancer Institute, Canada) от 0 до 4 баллов: 0 – нет токсичности, 1-я степень – минимальная, 2-я степень – средняя, 3-я степень – тяжелая токсичность, 4-я степень – токсичность, угрожающая жизни (табл. 3). Токсичность 3–4-й степени регистрировали при лечении ингибиторами тирозинкиназ. На фоне применения сунитиниба у 4 пациентов развилась неконтролируемая гипертензия, потребовавшая госпитализации. У 13 (26,5%) пациентов отмечена токсичность 2-й степени вследствие артериальной гипертензии, тошноты, астенизации, ладонно-подошвенного синдрома, потребовавших изменения режима лечения на «2 + 2» и снижения дозы сунитиниба до 25 мг/сут. У 2 (8,7%) пациентов, принимавших сорафениб, развились токсические реакции 3–4-й степени в связи с легочным кровотечением, кровохарканьем и выраженным болевым синдромом, потребовавшие госпитализации с последующим снижением дозы препарата до 400 мг/сут. Степень токсичности 2 была сопоставима при лечении сунитинибом (26,5%), сорафенибом (34,8%) и бевацизумабом (30,8%).

Конечной точкой исследования стала оценка беспрогрессивной выживаемости (БПВ) и общей выживаемости (ОВ) пациентов с мПМКР после одной и нескольких линий таргетной терапии. Проведение одной линии таргетной терапии позволило достичь 20 мес медианы БПВ (стандартное отклонение: 18–22 мес). Проведение нескольких линий таргетной терапии не привело к увеличению медианы БПВ, которая также составила 20 мес (стандартное отклонение: 20–30 мес), что обусловлено высокой смертностью пациентов на 1-й линии лечения вследствие распространенности метастатических поражений (см. рисунок на 3-й полосе вклейки).

Показатель ОВ пациентов с мПМКР зависел от количества линий таргетной терапии. После одной линии таргетной терапии медиана показателя ОВ составила 30 мес (стандартное отклонение: 23–32 мес), при проведении нескольких линий – 42 мес (стандартное отклонение: 36–49 мес). Сравнение ОВ показало значимое преимущество нескольких линий таргетного лечения по сравнению только с одной линией: критерий Гехана $z = 4,79$, поправка Йейтса $z = 4,78$, $p = 0,001$.

В 1-й линии таргетной терапии отдано предпочтение ингибитору тирозинкиназ сунитинибу. Сорафениб имел преимущество при несветлоклеточных формах мПМКР. При благоприятных факторах

прогноза, метастазах в паренхиматозные органы (легкие, печень, лимфатические) проводилась таргетная терапия моноклональными антителами – бевацизумабом в сочетании с ИНФ-2а. Во 2-й линии таргетной терапии осуществлялась замена сунитиниба на сорафениб и обратно, бевацизумаба – на эверолимус. Таргетные препараты эверолимус и пазопаниб рассматривались как препараты резерва для 2-й и 3-й линий терапии пациентов с мПМКР.

Заключение

Полученные клинические данные на примере таргетной терапии 88 пациентов с мПМКР продемонстрировали увеличение медианы беспрогрессивной выживаемости, общей выживаемости и свидетельствовали в пользу проведения нескольких линий лечения, обеспечивающих контроль заболевания. Проведение нескольких линий таргетной терапии позволило значимо увеличить общую выживаемость пациентов с мПМКР и потребовало индивидуального подхода с учетом состояния пациента, распространенности метастатических очагов, прогноза и доступности таргетных препаратов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Coppin C., Porzolt F., Awa A. et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; (1): CD001425.
- Negrier S., Escudier B., Lasset C. et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie. *N. Engl. J. Med.* 1988; 338(18): 1272–8.
- Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Ньюшко К.М. и др. Определение факторов прогноза эффективности терапии бевацизумабом у больных метастатическим почечно-клеточным раком. *Онкоурология.* 2013; (3): 17–23.
- Escudier B., Eisen T., Sradler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 124–34.
- Calvo E., Escudier B., Motzer R.J. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur. J. Cancer.* 2012; 48(3): 333–9.
- Goebel P., Матвеев В.Б., Широкопад В.И. Индивидуальный подход в выборе таргетной терапии – основа успеха при лечении пациентов с метастатическим раком почки. Меди-

- цинский форум. *Онкология, гематология и радиология*. 2011; (4): 56–64. http://umedp.ru/articles/individualnyy_podkhod_v_vybore_targetnoy_terapii_osnova_uspekha_pri_lechenii_patsientov_s_metastatich.html
7. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Ньюшко К.М., Каприн А.Д. Акситиниб в последовательной таргетной терапии больных метастатическим раком почки. *Онкоурология*. 2014; (3): 83–90.
8. Motzer R.J., Hutson T.E., Reeves J. et al. Randomized open-label phase III trial of pazopanib versus sunitinib in first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC): Results of the COMPARZ trial. In: *2012 ESMO Congress*. 2012: Abstract LBA8.
9. Gupta K., Miller J.D., Li J.Z. et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in literature review. *Cancer Treat. Rev*. 2008; 34: 193–205.
10. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 378: 1931–9.
11. Носов Д.А., Ворошилова Е.А., Саяпина М.С. Современное представление об алгоритме лекарственного лечения и оптимальной последовательности использования таргетных препаратов. *Онкоурология*. 2014; (3): 12–21.
12. Атлас по классификации стадий злокачественных опухолей (AJCC): Пер. с англ. А.Д. Каприн, А.Х. Трахтенберг. М.: Практическая медицина; 2014.
13. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population based study. *Lancet Oncol*. 2013; 14(2): 141–8.
14. Escudier B., Eisen T., Sradler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med*. 2007; 356: 124–34.
15. Calvo E., Escudier B., Motzer R.J. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur. J. Cancer*. 2012; 48(3): 333–9.
16. Goebel P., Matveev V.B., Shirokorad V.I. Individual approach in targeted therapy choice as the basis for successful metastatic renal cell carcinoma management. Medical forum. *Онкология, гематология и радиология*. 2011; (4): 56–64. (in Russian)
17. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Ньюшко К.М., Каприн А.Д. Аxitinib в consecutive таргетной терапии для пациентов с метастатическим раком почки. *Онкоурология*. 2014; (3): 83–90. (in Russian)
18. Motzer R.J., Hutson T.E., Reeves J. et al. Randomized open-label phase III trial of pazopanib versus sunitinib in first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC): Results of the COMPARZ trial. In: *2012 ESMO Congress*. 2012: Abstract LBA8.
19. Gupta K., Miller J.D., Li J.Z. et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in literature review. *Cancer Treat. Rev*. 2008; 34: 193–205.
20. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 378: 1931–9.
21. Носов Д.А., Ворошилова Е.А., Саяпина М.С. Modern idea of medication treatment algorithm and optimal sequence of targeted medications use. *Онкоурология*. 2014; (3): 12–21. (in Russian)
22. *Atlas of Staging Systems of Malignant Tumors (AJCC)*: Transl. from Engl. A.D. Kaprin, A.Kh. Trakhtenberg. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2014. (in Russian)
23. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population based study. *Lancet Oncol*. 2013; 14(2): 141–8.

Поступила 24.01.17

Принята к печати 23.03.17

REFERENCES

К ст. К.Э. Махкамова и соавт.

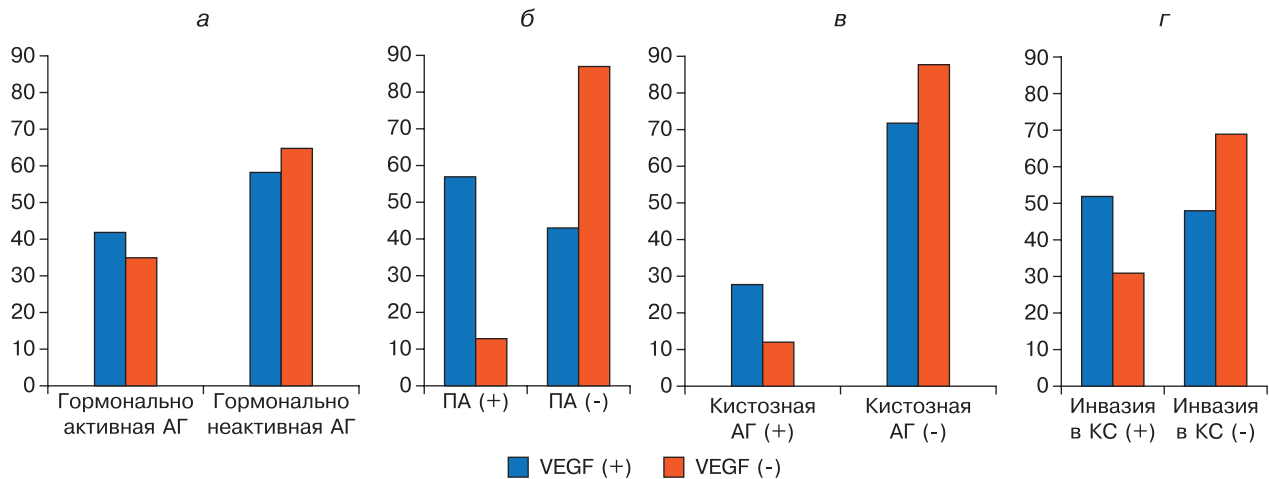
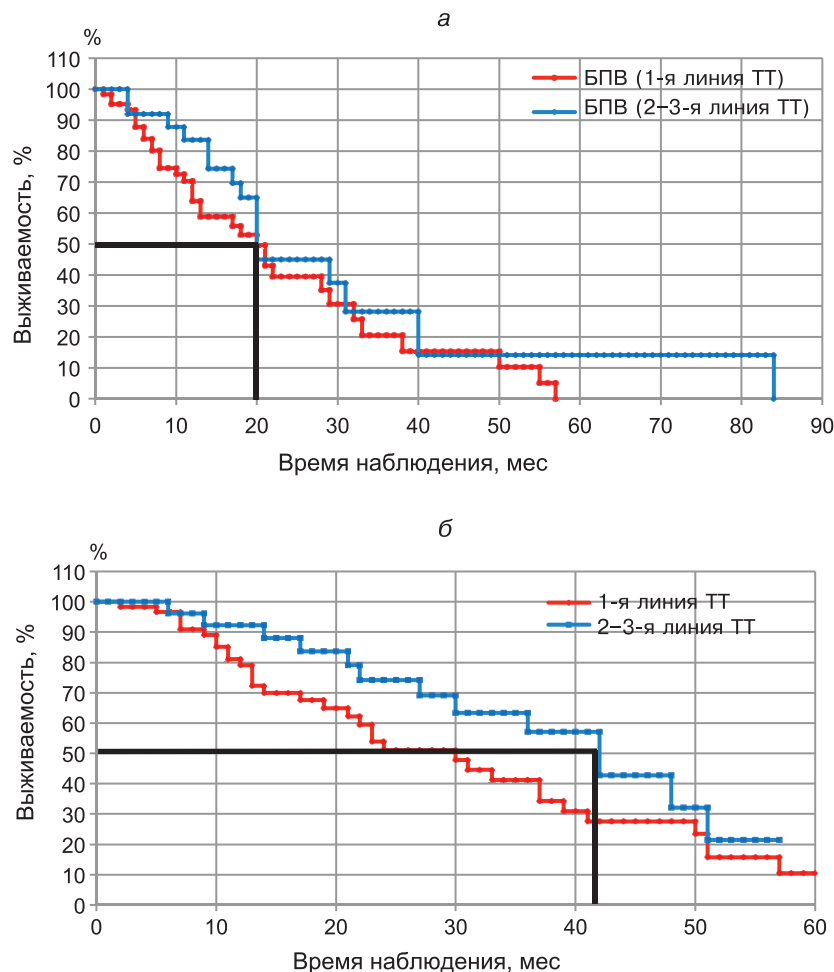


Рис. 6. Экспрессия VEGF и гормональная активность АГ. Статистически значимой взаимосвязи между экспрессией VEGF и гормональной активностью не выявлено ($p = 0,052$) (а). Экспрессия VEGF и интратуморальное кровоизлияние. Выявлена тесная корреляция между экспрессией VEGF и интратуморальным кровоизлиянием при АГ ($p < 0,001$) (б). Экспрессия VEGF и АГ с кистозным компонентом. Статистически достоверной взаимосвязи между кистообразованием в АГ и VEGF не выявлено ($p = 0,193$) (в). Статистически достоверной взаимосвязи VEGF с инвазивным ростом в кавернозный синус не отмечено ($p = 0,903$). КС – кавернозный синус (з).

К ст. Г.Н. Алексеевой и соавт.



а – безпрогрессивная выживаемость пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от количества линий таргетной терапии: 20 мес против 20 мес; критерий Гехана $z = 3,9$; поправка Йейтса $z = 3,89$; б – общая выживаемость пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от количества линий таргетной терапии: 30 мес против 42 мес; критерий Гехана $z = 4,79$; $p = 0,001$; поправка Йейтса $z = 4,78$; $p = 0,001$; БПВ – безпрогрессивная выживаемость; ТТ – таргетная терапия.