

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: почечно-клеточная карцинома, лечение, химиотерапия, интерферон, интерлейкин-2, бевацизумаб (Авастин).

Почечно-клеточные карциномы (ПКК; renal cell carcinoma (RCC)) составляют примерно 3% всех солидных злокачественных новообразований у взрослых. ПКК (рак почки (РП)) происходят из клеток почечной паренхимы; наиболее часто (в 70–80%) отмечают светло-клеточный (непапиллярный) тип опухоли (clear-cell RCC) [1, 2, 3].

Для ПКК характерен плохой прогноз: 5-летней выживаемости удается достичь лишь у 40% пациентов. Подобная статистика связана с тем, что единственным эффективным методом лечения является хирургический. ПКК малочувствительны к химиотерапии (ХТ) и практически нечувствительны к радиотерапии (РТ). Некоторые ПКК обладают иммуногенностью, что объясняет существование спонтанных ремиссий заболевания, а также в отдельных случаях позволяет получить терапевтический эффект при использовании методов иммунотерапии (ИТ) [1, 2, 4–9].

Одной из типичных молекулярно-генетических особенностей светлоклеточных ПКК является делеция хромосомы 3, патогенетически связанная, в частности, с инактивацией опухолевого гена-супрессора *VHL* (хромосомная локализация 3p25-26). Предполагают, что в патогенезе ПКК могут принимать участие и другие гены, расположенные в той же хромосоме [12, 13]. Инактивация опухолевого супрессора *VHL* вызывает предрасположение к развитию наследуемого синдрома фон Хиппеля — Линдау (характеризуется возникновением опухолей различной локализации — гемангиобластом центральной нервной системы, ангиом сетчатки, феохромоцитом, карцином почки, рака поджелудочной железы и др.), а также характерна для ряда ненаследственных опухолей. Так, мутации и/или гиперметилирование обоих аллелей *VHL* отмечают примерно в 80% светло-клеточных ПКК. Ген *VHL* не имеет гомологов в геноме человека; участвует в регуляции адаптации клетки к условиям гипоксии. Белковый продукт гена *VHL* (213 аминокислотных остатков) образует комплекс с рядом клеточных белков (включая элонгины А, В, С, куллин, Rbx1), обладающий активностями E3-убиквитин-лигазы. Специфической мишенью этого комплекса явля-

РАК ПОЧКИ: ТРАДИЦИОННЫЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Резюме. В статье рассмотрены современные принципы лечения при почечно-клеточных карциномах (ПКК). Представлены данные клинических исследований применения интерферона, интерлейкина-2, бевацизумаба и других лекарственных средств. Отмечено преимущество терапии блокаторами ангиогенеза в повышении выживаемости больных. Описан случай проведения комплексного лечения при метастазирующей ПКК с применением химиотерапии и бевацизумаба (Авастина).

ются транскрипционные факторы (HIF1, HIF2), регулирующие транскрипцию ряда генов-регуляторов обеспечения клетки кислородом. В частности, гены-мишени фактора HIF1 обеспечивают адаптацию к гипоксии и стимулируют ангиогенез. В присутствии кислорода VHL связывает гидроксилированные пролины альфа-субъединицы HIF1, что вызывает убиквитинизацию и деградацию последнего. При гипоксии HIF1 не гидроксилируется и не связывается с VHL; в результате этого содержание HIF1 повышается, что ведет к повышению транскрипции его генов-мишеней, кодирующих фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эритропоэтин, транспортеры глюкозы, гликолитические ферменты, TФР-α и др. При инактивации *VHL* клетка запускает реакции адаптации к гипоксии даже в том случае, если оксигенация ткани сохраняется на нормальном уровне. В результате определяют постоянное аномальное повышение продукции многих факторов, в том числе ангиогенных. Последнее, по-видимому, и объясняет образование гемангиом и сильную васкуляризацию других VHL-ассоциированных опухолей, в частности светлоклеточных ПКК [10, 11]. В папиллярных ПКК часто отмечают мутационную активацию тирозинкиназы MET — мембранного рецептора, одним из известных лигандов которой является фактор роста гепатоцитов. MET участвует в запуске пролиферативных сигнальных каскадов [9].

Полагают, что резистентность ПКК к цитостатикам в первую очередь обусловлена активностью гена множественной лекарственной устойчивости *MDR1* и высокой экспрессией его трансмембранного белка (Р-гликопротеина, Pgp-170), обеспечивающего выведение цитотоксических агентов и их активных метаболитов из клетки [14]. Молекулярно-генетические особенности ПКК обуславливают такие кинетические характеристики этого вида опухоли, как слабая пролиферативная активность и относительно большое время удвоения, что также способствует низкой чувствительности к консервативным методам противоопухолевого лечения.

Суммированы результаты 83 клинических исследований, проведенных в рамках II фазы в раз-

личных странах в промежутке с 1983 по 1993 г. [15, 16]. В целом исследовали более 30 цитостатических препаратов как в режиме монокимиотерапии, так и в комбинациях у 4093 больных с метастатическим РП (табл. 1).

Таблица 1
Результаты химиотерапевтического лечения больных с диссеминированным РП [15, 16]

Химиотерапевтические препараты	Количество больных, n	Общий от-вет, %
Препараты растительного происхождения		
Винбластин	250	6,4
Этопозид	95	4,0
Виндезин	60	0,0
Винорелбин	38	1,0
Паклитаксел, доцетаксел	51	4,0
Антрациклины и антрацендионы		
Доксорубин, эпирубицин, бисантрон, митоксантрон	808	2,9
Алкилирующие соединения		
Ифосфамид, циклофосфамид, мелфалан, производные нитрозомочевины	584	2,6
Структурные аналоги пиримидина		
Флуороурацил, фтордиоксиуридин, гемцитабин, азацитидин	760	12,0

Продемонстрирована низкая специфическая активность ХТ у данной категории больных. Средняя частота достижения объективного ответа (ОО) на лечение составила 4% (0,0–6,4%), наиболее эффективными оказались структурные аналоги пиримидина. В последнее время сообщается [5] об интересных результатах при использовании гемцитабина отдельно или в комбинации с капецитабином: 60 больных получали лечение гемцитабином (1000 мг/м² 1-, 8-й и 15-й дни) и капецитабин (830 мг/м² 2 раза в день 1–21-й дни каждые 4 нед) до признаков прогрессирования или токсичности. Частота ОО — 12%, стабилизации (Ст) — 59%; медиана продолжительности жизни (МПЖ) — 13,6 мес. Некоторые исследователи [18] пытались преодолеть химиорезистентность ПМК за счет поддержания постоянных концентраций цитостатиков путем их длительных внутривенных инфузий и использования циркадного ритма введений. Больные получали 0,15 мг/кг/сут фтордиоксиуридина (FUDR) в виде постоянных инфузий в течение 14 дней, причем большую часть (68%) суточной дозы вводили в промежутке от 15 до 21 ч. Полные и частичные ремиссии (ПР, ЧР) зарегистрированы у 13 (23%) из 56 пациентов. При одинаковой эффективности в сравнении со стандартным режимом непрерывных инфузий тех же доз препарата, токсичность циркадного метода введения FUDR оказалась значительно ниже. Однако последующие попытки воспроизвести эти результаты не имели успеха. В большинстве исследований эффективность FUDR не превышала 14% [17–21] и к настоящему моменту использование структурных аналогов пиримидина (5-FU, FUDR) считается целесообразным только в схемах химиоиммунотерапии.

В настоящее время поиск путей повышения эффективности ХТ ведется в двух направлениях: разработка новых противоопухолевых препаратов,

обладающих слабым сродством к Pgp и соответственно высокой способностью аккумулироваться внутри опухолевых клеток; использование цитостатиков в комбинации с препаратами, блокирующими выведение первых из клетки, за счет конкурентного связывания Pgp. На настоящем этапе результаты использования таких комбинаций ограничиваются лишь данными исследований, проводимыми в рамках I фазы.

Опираясь на сведения о наличии рецепторов прогестеронов и эстрогенов в ткани ПМК, изучали эффективность гормональных препаратов, в частности прогестинов и антиэстрогенов, у пациентов с диссеминированным РП. Положительный лечебный эффект был зарегистрирован только у 2–5% больных вне зависимости от уровня рецепторов стероидных гормонов в первичной опухоли [22, 23]. При лечении высокими дозами тамоксифена (100 мг/м² в сутки) отмечен только 1 (2%) случай ЧР в группе из 62 больных [24]; зафиксировано 1 случай ПР (2,8%) и 5 случаев ЧР (13,9%) при лечении 36 пациентов с распространенным РП [26]. В других исследованиях частота ОО при назначении высоких доз антиэстрогенов колеблется от 5 до 12%, составляя в среднем 6,9% [25]. В целом большинство исследователей признают этот вид терапии при ПМК малоэффективным.

ИТ на протяжении двух последних десятилетий считается основным методом лечения распространенных форм ПМК. Выделяют следующие ИТ-подходы: неспецифическая ИТ с использованием цитокинов и других модификаторов биологических реакций; адаптивная клеточная ИТ с применением аутолимфоцитов (АЛТ), лимфокин-активированных киллеров (ЛАК), опухолефильтрирующих лимфоцитов (ТИЛ); специфическая ИТ, включающая в себя вакцинохимиотерапию и терапию моноклональными антителами (МкАТ); генная терапия; миниаллогенная трансплантация стволовых клеток.

Рекомбинантный интерферон альфа (ИФ альфа) при метастатическом РП оценивали во многих международных клинических исследованиях (табл. 2).

Таблица 2
Эффективность рекомбинантного ИФ альфа при метастатическом РП

Источник информации	Дозы препарата (млн МЕ)	Схема лечения	Число больных	ПР + ЧР, n (%)
Einzig, et al.	3–36	1 раз/сут	62	7 (11,0)
Schnall, et al.	3–36	1 раз/сут	22	1 (5,0)
Umeda, et al.	6–10	3–5 раз/нед	45	8 (18,0)
Muss, et al.	3–5	3 раза/нед	51	5 (10,0)
Figlin, et al.	3–36	1–5-й день	19	5 (26,0)
Otto, et al.	1	3 раза/нед	42	7 (17,0)
Fossa, et al.	18	3 раза/нед	53	6 (11,0)
Negrier, et al.	18	3 раза/нед	147	11 (7,0)
Motzer, et al.	3–6–9	1 раз/сут	145	9 (6,0%)

Эффективность различных режимов колеблется от 5 до 26%, составляя в среднем 10%. Проанализированы [27] отдаленные результаты лечения ИФ альфа-2а 159 больных, включенных в 3 клини-

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

ческих исследования. При этом ОО составил 11%, средняя продолжительность положительного лечебного эффекта — 11,4 мес и МПЖ — 12,2 мес. Результаты метаанализа [28], продемонстрировали 15% среднюю эффективность ИФ альфа при лечении 1600 пациентов.

Продемонстрирована также убедительная эффективность у больных диссеминированным раком почки ИЛ-2 (табл. 3).

Таблица 3
Эффективность монотерапии ИЛ-2 у больных с диссеминированным РП [29]

Метод введения ИЛ-2	Количество больных	ПР, n (%)	ЧР, n (%)	ОО, %
Болюсное введение	733	38 (5,2)	83 (11,3)	16,5
Длительная внутривенная инфузия	791	21 (2,7)	86 (10,9)	13,5
Подкожное введение	190	6 (3,2)	29 (15,3)	18,5
Всего	1714	65 (3,8)	198 (11,6)	15,4

Метаанализ результатов 9 исследований монотерапии ИЛ-2 РП [29] продемонстрировал следующее: частота ОО при подкожном применении ИЛ-2 у 190 больных составила 18%, средняя продолжительность лечебного эффекта варьировала от 9 до 31 мес; при применении ИЛ-2 как в виде болюсных, так и непрерывных внутривенных инфузий показана сопоставимая эффективность этих режимов. На основании данных рандомизированного исследования, проведенного для сравнения различных дозовых режимов болюсных инфузий ИЛ-2, сделан вывод о сравнимой эффективности низких и высоких доз этого цитокина в отношении как непосредственных, так и отдаленных результатов [30]. Низкодозовые режимы лучше переносятся и индуцировали значительно меньшую токсичность. В последние годы активно изучается комбинация ИФ альфа и ИЛ-2 в лечении диссеминированной ПМК. Теоретической предпосылкой к этому послужили данные предклинических испытаний, которые продемонстрировали синергизм в противоопухолевом действии цитокинов, хотя точный механизм его остается до конца не изученным. Изучают также различные сочетания цитостатических агентов и цитокинов. Исследовали комбинацию ИЛ-2, ИФ альфа и флуороурацила (ФУ) у пациентов с распространенным РП; дизайн исследований отличался болюсным либо пролонгированным режимом введения ФУ [31, 32]. ОО составил 33 и 38% соответственно; отдаленные результаты терапии также оказались высокими: 5-летняя выживаемость для группы с относительно благоприятным прогнозом ($n = 53$) составила 40%, с умеренным ($n = 132$) и с плохим прогнозом ($n = 61$) — 11 и 0% соответственно. Продолжительность ПР и ЧР у 5% больных была более 5 лет. В настоящее время особую актуальность приобретает вопрос совершенствования иммунотерапевтических комбинаций за счет использования новых лекарственных средств, способных модулировать противоопухолевое действие цитокинов. Данные доклинических испытаний

продемонстрировали возможную эффективность 13-цис-ретиноевой кислоты.

В литературе встречаются сообщения о результатах клинического применения противоопухолевых вакцин у больных с РП. Так, при проведении после радикальной нефрэктомии адьювантной вакцинотерапии аутологичными облученными опухолевыми клетками выживаемость больных оказалась достоверно более высокой ($p = 0,0007$) в сравнении с исторической контрольной группой, не получавшей специфической адьювантной терапии [33]. В рамках I фазы изучали токсичность и различные дозовые режимы вакцинации больных метастатической ПМК с использованием генетически модифицированных облученных опухолевых клеток [34]. Разработка основана на результатах доклинических исследований, показавших возможность усиления специфического противоопухолевого иммунитета при вакцинации аутологичными опухолевыми клетками, которые приобрели способность вырабатывать различные цитокины вследствие введения *ex vivo* в геном этих клеток соответствующих генов. Изучается возможность использования дендритных клеток (DC) в вакцинотерапии больных с ПМК. И хотя подобный тип вакцин изучается пока только в рамках I фазы клинических исследований, на сегодняшний день уже есть сообщения о ПР и ЧР при другой иммуногенной опухоли — диссеминированной меланоме [35]. Одно из наиболее перспективных направлений ИТ солидных опухолей, резистентных к другим видам лечения, — аллогенная трансплантация стволовых клеток, вызывающая развитие реакции «трансплантат против хозяина». При этом используют немиелоаблативные методики, позволяющие оказать достаточное для проведения аллогенной трансплантации иммуносупрессивное действие без угнетения собственного кроветворения реципиента. По данным [36] частота ОО у пациентов с диссеминированным РП достигает 53%; основным лимитирующим фактором является высокая токсичность, приводящая к летальности в 12–30% случаев [37].

Молекулярно-биологические особенности опухолевых клеток РП, описанные выше, позволили оценить VEGF как перспективную мишень терапевтического воздействия при этом заболевании, в частности, при разработке антиангиогенных противоопухолевых стратегий. Установлено, что фактор роста эндотелия сосудов VEGF является одним из наиболее сильнодействующих промоторов ангиогенеза; установлено, что именно он является главным регулятором неоваскуляризации опухолей (в частности РП). Экспрессия VEGF опосредовано зависит от активности гена-супрессора *VHL*, регулируется цитокинами, другими факторами роста, гормонами, гипоксией [38, 39, 40].

К настоящему времени известно более 20 ингибиторов ангиогенеза, подразделяющихся на 4 группы по механизму действия: препараты, которые

блокируют расщепление внеклеточного матрикса; непосредственно ингибирующие пролиферацию эндотелиальных клеток; блокирующие активаторы ангиогенеза; ингибирующие специфическую эндотелиальную сигнализацию. Из 3-й группы в настоящее время интенсивно исследуются клинически различные препараты, нацеленные на регуляторный путь с участием VEGF; в частности, нейтрализующие VEGF, а также воздействующие на его рецепторы на мембранах клеток-мишеней. В первых работах изучались средства с множественными (смешанными) противоопухолевыми и антиангиогенными механизмами действия. В последующем были разработаны средства, действие которых более специфично (табл. 4). В доклинических моделях применение нейтрализующих VEGF антител приводило к выраженному подавлению роста человеческих опухолевых ксенотрансплантатов и модельных метастатических опухолей [41, 42]. Эффективность МкАТ к VEGF (бевацизумаб (Авастин, Ф.Хоффманн-Ля Рош)) изучали в исследовании II фазы с участием 116 больных с прогрессирующим после лечения ИЛ-2 метастатическим светлоклеточным РП [44]. На фоне терапии бевацизумабом в высокой дозе в 10% случаев достигли ЧР и зафиксировали достоверное увеличение времени до прогрессирования при сравнении с плацебо (4,8 против 2,5 мес, $p < 0,001$). Случаев угрожающих жизни токсических эффектов и смертельных

исходов, связанных с приемом бевацизумаба, не отмечали. Полученные результаты свидетельствуют, что блокада VEGF приводит к невысокому уровню ОО, но замедляет прогрессирование заболевания (увеличение времени до прогрессирования). По сравнению с больными, принимавшими плацебо, отмечено достоверное замедление роста опухоли (оценка производилась на 13-й неделе) как у пациентов, которые принимали бевацизумаб в невысоких ($p = 0,018$) и высоких дозах ($p < 0,0001$) [45]. У пациентов, получавших бевацизумаб в невысоких дозах, рост опухоли был более выраженным по сравнению с группой терапии препаратом в высокой дозе ($p < 0,0001$). Разницы в общей выживаемости в исследуемых группах не отмечалось.

Еще одним исследованием у больных с метастатическим РП является использование комбинации бевацизумаба и эрлотиниба (ингибитор тирозинкиназного рецептора эпидермального фактора роста (ЭФР)) [46]. Целесообразно отметить, что отдельно бевацизумаб и gefитиниб (другой ингибитор тирозинкиназного рецептора ЭФР) продемонстрировали низкую эффективность при лечении пациентов с метастатическим РП (частота ОО менее 10%) [47]. Бевацизумаб вводили в дозе 10 мг/кг в/в каждые 2 нед и эрлотиниб в дозе 150 мг внутрь ежедневно. Лечение проводили больным с прогрессированием после проведения не более чем одного режима ИТ или другого системного лечения. ЧР зарегистри-

Таблица 4

Эффекты применения ингибиторов ангиогенеза при метастатическом РП

Средство	Клиническое действие	Побочные эффекты	Последующие разработки при РП
Средства со смешанным анти-VEGF действием			
Талидомид	ЧР 5,2% (9 исследований). Преимущества в выживаемости при комбинации с ИФ в лечении больных с метастатическим РП	Нейропатия, слабость, запор	Неизвестно
АЕ-941	ОО 9% при монотерапии. Преимущества в выживаемости больных с рефрактерным к цитокинотерапии РП	Изменение вкуса, анорексия, отеки	Отсутствуют
Нейтрализующие VEGF антитела			
Бевацизумаб	ЧР 10%; увеличение времени до прогрессирования по сравнению с плацебо (4,9–2,5 мес соответственно) у больных с рефрактерным к лечению РП	Гипертензия, протеинурия	III фаза исследования (ИФ по сравнению с ИФ + бевацизумаб) у пациентов с нелеченным метастатическим РП. II фаза исследования (бевацизумаб + плацебо по сравнению с бевацизумаб + эрлотиниб) у больных с нелеченным метастатическим РП
VEGF-«ловушка»	Отсутствовал ОО в I фазе исследования у больных с ранее леченным метастатическим РП	Гипертензия, протеинурия	Неизвестно
Ингибиторы рецептора VEGF			
SU011248	ЧР 24% (согласно критериям REGIST)	Слабость/астения, тошнота, диарея, стоматит, лимфопения	III фаза исследования (ИФ по сравнению с SU011248) у больных с нелеченным метастатическим РП. II фаза исследования монотерапии у больных с рефрактерным к цитокинотерапии РП
PTK787/Zk222584	ЧР 5% (согласно критериям SWOG)	Тошнота, слабость, рвота	II фаза рандомизированного исследования (PTK787 по сравнению с RAD-001 по сравнению с PTK787 + RAD-001) у больных с рефрактерным к цитокинотерапии РП
BAY 43-9006	У 25% больных было достигнуто уменьшение $\geq 25\%$ величины опухоли при двухмерном исследовании	Ладонно-подошвенный синдром, сыпь, слабость, диарея, гипертензия	III фаза исследования BAY 43-9006 по сравнению с плацебо у больных с рефрактерным к цитокинотерапии РП. II фазы исследования BAY 43-9006 + цитокины у больных с ранее леченным метастатическим РП

REGIST – критерии оценки ответа при лечении солидных опухолей; SWOG – юго-западная онкологическая группа.

рирована у 21% больных, Ст — у 66%. Без признаков прогрессирования получают лечение 50% пациентов в течение 1 года. Основными проявлениями токсичности 3–4-й степени является кожная сыпь (13%), диарея (10%), тошнота и рвота (10%), повышение АД (8%) и кровотечения (5%). Авторы считают, что комбинация бевацизумаба и эрлотиниба обладает выраженной противоопухолевой активностью и нуждается в дальнейшем изучении у пациентов с метастатическим РП [49]. Опубликованы результаты ряда исследований, направленных на изучение эффективности и побочных эффектов бевацизумаба в комбинации с ИФ [48, 49].

Внедрены в клиническую практику 2 ингибитора тирозинкиназной активности — сорафениб и сунитиниб. Тирозинкиназы обеспечивают многие этапы передачи пролиферативного сигнала, индуцированного связыванием рецептора VEGF [50]. В исследовании II фазы сорафениб продемонстрировал эффективность и приемлемый профиль токсичности и переносимость при РП. В большом исследовании III фазы, включившем 903 пациента, сорафениб приводил к уменьшению размеров опухоли у большинства пациентов и достоверно повышал выживаемость без прогрессирования (с 12 до 24 нед по сравнению с плацебо, $p < 0,0001$). В 2 исследованиях эффективности сунитиниба II фазы отмечена высокая частота ОО (40%) и длительная продолжительность (8 мес) жизни без признаков прогрессирования в группе пациентов, рефрактерных к цитокинотерапии. В рандомизированном исследовании III фазы сунитиниб продемонстрировал достоверное преимущество перед ИФ альфа в отношении выживаемости без прогрессирования (5 и 11 мес соответственно) [51]. Ингибитор тирозинкиназы AG013736 позволил добиться высокой частоты ОО (46%) при диссеминированном РП. Темсиролиму — ингибитор mTOR, действующий непосредственно на выработку HIF, продемонстрировал преимущество выживаемости по сравнению с ИФ в группе плохого прогноза [52]. Приведенные литературные данные, безусловно, подчеркивают интерес к проблеме лечения при метастазирующем РП. Интерес этот тем более значителен, чем выше степень сложности решаемой задачи — повышение продолжительности жизни при сохранении ее качества у больных с распространенным опухолевым процессом, который является классическим примером химиорезистентности. Сведения, опубликованные в литературе последнего десятилетия, демонстрируют неуклонное постепенное движение к успеху в борьбе со злокачественными опухолями почки. Успехи эти опираются в первую очередь на достижения фундаментальной науки, которая в последние годы все более находит подтверждение стратегии сдерживания опухолевого процесса в рамках параметров стабилизации. Повышение степени агрессивности цитотоксической терапии в лечении химиорезистент-

ных состояний в большинстве случаев приводит к увеличению токсичности без возрастания эффективности, а также потенцированию в опухолевом субстрате параметров приобретенной лекарственной устойчивости. С таких позиций целенаправленная терапия молекулярного действия (targeted therapy) имеет наибольший потенциал, и все полученные в результате многочисленных клинических исследований данные подтверждают возможность повышения продолжительности жизни при сохранении ее качества, статуса по шкале ECOG, социальной адаптации и, нередко, работоспособности у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований. Приведенный ниже клинический случай — иллюстрация к такому утверждению.

Пациентка Л., 65 лет; диагноз рака левой почки установлен в 2003 г. Произведена паллиативная нефрэктомия с последовательным удалением солитарного метастаза в головном мозгу. Получала рекомбинатный ИФ альфа-2 в дозе 6 млн ЕД 3 раза в неделю на протяжении 6 мес до прогрессирования заболевания — появления множественных очагов метастатического поражения в легких. Лечение сопровождалось токсическими проявлениями по типу гриппоподобного синдрома, депрессивных состояний; качество жизни ухудшилось, работоспособность на данном этапе была практически утрачена. Начат курс эрлотиниба (150 мг/сут на протяжении 4 мес) — стабилизация процесса, однако после 3 мес применения появились признаки токсичности — сыпь на коже туловища и верхних конечностей (II ст. по NCI CTC), боли в грудной клетке, одышка. После 4 мес лечения зафиксированы признаки прогрессирования основного заболевания — увеличение количества и размеров очагов метастатического поражения в легких. Трудоспособность существенно ограничена. Произведено изменение лечебной тактики, начат курс монокимиотерапии капецитабином (2,5 г/м² в сутки). Отмечена положительная динамика процесса в легких после 1-го курса (3 двухнедельных цикла): уменьшилось число, плотность и размеры очагов в легких. После 2-го курса положительная динамика усилилась, но на фоне 2-го цикла 2-го курса появились и нарастали признаки ладонно-подошвенного синдрома (II ст. по NCI CTC), диарея (II ст. по NCI CTC), астенический синдром, потеря аппетита, тошнота (III ст. по NCI CTC). Трудоспособность ограничена, к концу курса — существенно. В начале 3-го курса появились клинические признаки прогрессирования процесса, подтвержденные данными компьютерной томографии (КТ) (рисунок, а). Начат курс лечения бевацизумабом (Авастин) — 10 мг/кг 1 раз в 2 нед. Лечение продолжается на протяжении 8 мес. Переносимость препарата удовлетворительная, отмечают аперидические выделения с примесью крови из носовых ходов (появились после 7-го введения). Других

отклонений в состоянии и самочувствии, связанных с лечением, нет. Трудоспособность практически восстановлена. КТ органов грудной и брюшной полости производится 1 раз в 3 мес; новых очагов нет, размеры очагов метастатического поражения в легких удерживаются в пределах параметров стабилизации процесса (рисунок, б).

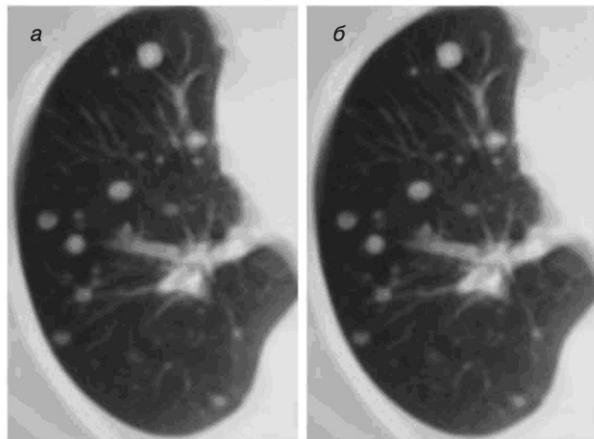


Рисунок. Метастатическое поражение легкого по данным КТ: а — до начала лечения бевацизумабом; б — спустя 6 мес

Таким образом данные литературы и собственное наблюдение свидетельствуют об эффективности и безопасности бевацизумаба (Авастин, Ф.Хоффманн-Ля Рош) в лечении больных с метастазирующим РП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Martel CL, Lara PN. Renal cell carcinoma: current status and future directions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; **45**: 177–90.
2. Motzer RJ, Bacik J, Mazumdar M. Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Clin Cancer Res* 2004; **10** (18 Pt 2): 6302S–3S.
3. Pantuck AJ, Zeng G, Belldegrun AS, Figlin RA. Pathobiology, prognosis, and targeted therapy for renal cell carcinoma: exploiting the hypoxia-induced pathway. *Clin Cancer Res* 2003; **9**: 4641–52.
4. Atkins MB, Avigan DE, Bukowski RM, *et al.* Innovations and challenges in renal cancer: consensus statement from the first international conference. *Clin Cancer Res* 2004; **10** (18Pt2): 6277S–81S.
5. Atkins MB, Regan M, McDermott D. Update on the role of interleukin 2 and other cytokines in the treatment of patients with stage IV renal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; **10** (18Pt2): 6342S–6S.
6. Kim HL, Belldegrun AS, Figlin RA. Immune gene therapy for kidney cancer: the search for a magic trigger. *Mol Ther* 2003; **7**: 153–4.
7. Lam JS, Belldegrun AS, Figlin RA. Tissue array-based predictions of pathobiology, prognosis, and response to treatment for renal cell carcinoma therapy. *Clin Cancer Res* 2004; **10** (18Pt2): 6304S–9S.
8. Linehan WM, Vasselli J, Srinivasan R, *et al.* Genetic basis of cancer of the kidney: disease specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res* 2004; **10** (18 Pt 2): 6282S–9S.
9. Linehan WM, Zbar B. Focus on kidney cancer. *Cancer Cel* 2004; **6**: 223–8.

10. Bodmer D, van den Hurk W, van Groningen JJ, *et al.* Understanding familial and non-familial renal cell cancer. *Hum Mol Genet* 2002; **11**: 2489–98.
11. Kaelin WG Jr. The von Hippel–Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer. *Clin Cancer Res* 2004; **10** (18 Pt 2): 6290S–5S.
12. Имянитов ЕН, Хансон КП. Молекулярные аспекты патогенеза первично-множественных опухолей. *Рос онкол журн* 1998; (5): 47–51.
13. Имянитов ЕН. Эпидемиология и биология опухолей почки. *Практ Онкол* 2005; **6** (3): 137–40.
14. Kakehi Y, Kanamuru H, Yoshida O, *et al.* Measurement of multidrug-resistance messenger RNA in urogenital cancers; elevated expression in renal cell carcinoma is associated with intrinsic drug resistance. *J Urology* 1988; **139**: 862–5.
15. Yagoda A. Phase II cytotoxic chemotherapy trials in RCC: 1983–1988. *Prog Clin Biol Res* 1990; **350**: 227–41.
16. Yagoda A, Petrylak D, Thompson S. Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. *Urol Clin N Am* 1993; **20**: 303.
17. Punt CJ, Voest EE, Tueni E, *et al.* Phase IB study of doxorubicin in combination with the multidrug resistance agent S9788 in advanced colorectal and renal cell cancer. *Br J Cancer* 1997; **76** (10): 1376–81.
18. Hrushesky III M, von Roemeling R, Lanning RM, Rabatin JT. Circadian-shaped infusions of floxuridine for progressive metastatic RCC. *J Clin Oncology* 1990; **8**: 1504–13.
19. Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A, *et al.* Circadian infusion of floxuridine in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urology* 1991; **146**: 709–13.
20. Sampaio C, Olencki T, Murthy G, *et al.* Phase II trial of circadian infusion of the antimetabolite floxuridine in patients with metastatic RCC. *J Inf Chemotherapy* 1994; **4**: 100–3.
21. Damascelli B, Marchiano A, Spreafico C, *et al.* Circadian continuous chemotherapy of renal cell carcinoma with implantable programmable infusion pump. *Cancer* 1990; **66**: 237–41.
22. Linehan WM, Shipley W, Parkinson D. Cancer of the kidney and ureter. *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia: J B Lippincott Co, 1993: 1023–51.
23. Nelson KA, Wallenberg JC, Todd MB. High dose intravenous therapy with beta-interferon in patients with renal cell cancer. *Proc Am Assoc Cancer Research* 1989; **30**: 260.
24. Shomburg A, Kirchner H, Fenner M, *et al.* Lack of therapeutic efficacy of tamoxifen in advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 1993; **29A**: 737–40.
25. Dea MJ, Zincke H, Utz DC, Bernatz PE. The treatment of RCC with solitary metastasis. *J Urology* 1978; **120**: 540–2.
26. Gershanovich M, Moiseyenko V, Vorobjev A, *et al.* High-dose toremifene in advanced renal-cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997; **39**: 547–51.
27. Minasian LM, Motzer RJ, Gluck L, *et al.* Interferon alfa-2a in advanced RCC: treatment results and survival in 159 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993; **11**: 1368–75.
28. Savage PD, Muss HB. Renal cell cancer. Philadelphia: J.B. Lippincott Co: 1995: 373–87.
29. Bukowski RM. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma. The role of interleukin-2. *Cancer* 1997; **80**: 1198–220.
30. Yang JC, Rosenberg SA. An ongoing prospective randomized comparison of interleukin-2 regimens for the treatment of metastatic renal cell cancer. *Cancer J Sci Am* 1997; **3**: 79–84.
31. Kirchner H, Buer J, Atzpodien J, *et al.* Risk and long-term outcome in metastatic renal cell carcinoma patients receiving subcutaneous interleukin-2, interferon-alfa2A and iv 5-fluorouracil. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; **17**: 1195

32. Allen M, Vaughan M, Johnston S, *et al.* Protracted venous infusion 5-FU in combination with subcutaneous IL-2 and alpha interferon in patients with metastatic renal cell cancer: a phase II study. *Proc Am Soc Lin Oncol* 1999; **18**: 1274.

33. Reppmann R, Wagner S, Richter A. Adjuvant therapy of renal cell carcinoma with active-specific-immunotherapy using autolo-gous tumor vaccine. *Anticancer Research* 1997; **17**: 2879–82.

34. Simons JW, Jaffe EM, Weber CE, *et al.* Bioactivity of autolo-gous irradiated renal cell carcinoma vaccines generated by *ex vivo* granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene transfer. *Cancer Research* 1997; **57**: 1537–46.

35. Nestle F, Alijagic S, Gilliet M, *et al.* Vaccination of melanoma patients with peptide — or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat Med* 1998; **4** (3): 328–32.

36. Childs RW, Contentin N, Bacheci E, *et al.* Regression of metastatic renalcell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *New Engl J Med* 2000; **33**: 75075.

37. Keane T, Gilatt D, Evans CP, *et al.* Current and Future Trends in the Treatment of Renal Cancer. *Eur Urol Suppl* 2007; (6): 374–84.

38. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996; **86**: 353–64.

39. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2002; **2**: 727–39.

40. Ferrara N, Alitalo K. Clinical applications of angiogenic growth factors and their inhibitors. *Nat Med* 1999; **5**: 1359–64.

41. Lin YS, Nguyen C, Mendoza JL, *et al.* Preclinical pharmacokinetics, interspecies scaling, and tissue distribution of a humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor *J Pharmacol Exp Ther* 1999; **288**: 371–8.

42. Mordenti J, Thomsen K, Licko V, *et al.* Efficacy and concentration-response of munne anti-VEGF monoclonal antibody in tumor-bearing mice and extrapolation to humans *Toxicol Pathol* 1999; **27**: 14–21.

43. Rini BI, Small EJ. Biology and Clinical Development of Vascular Endothelial Growth Factor — Targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; **23** (5): 1028–43.

44. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, *et al.* A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; **349** (5): 427–34.

45. Elaraj DM, White DE, Steinberg SM, *et al.* A pilot study of antiangiogenic therapy with bevacizumab and thalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother* 2004; **27** (4): 259–64.

46. Kohzoh Imai, Akinori Takaoka. Comparing Antibody and Small-Molecule Therapies for Cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; **6** (9): 714–27.

47. Ramsey S, Aitchison M. Treatment for Renal Cancer: Are We Beyond the Cytokine Era? *Nat Clin Pract Urol* 2006; **3** (9): 478–84.

48. Roncone D, Satoskar A, Nadasdy T, *et al.* Proteinuria in a Patient Receiving Anti-VEGF Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; **3** (5): 287–93.

49. Hainsworth JD. The Emerging Role of Targeted Therapy in the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. *Medscape Hemato-Oncol* 2005; **8** (1): 75–83.

50. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, *et al.* Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; **356** (2): 203.

51. Sunitinib MP. Helpful in Metastatic Renal Cancer, Potential in Refractory Non-Small Cell Lung Cancer. *ASCO 42nd Annual Meeting: Abstracts LBA-3 and 7001.*

52. Gandey A. More Data Supporting Temsirolimus in Advanced Kidney Cancer. *ASCO 43rd Annual Meeting: Poster discussions 5033 and 5049.*

RENAL CARCINOMA: TRADITIONAL AND POTENTIALLY PRODUCTIVE APPROACHES TO MEDICINAL THERAPY

O.V. Ponomareva

Summary. *The paper reviews modern treatment approaches to renal cell carcinomas (RCC). Data of clinical studies of interferon, interleukin 2, bevacizumab and other medicines used in this pathology are presented. It is shown that therapy modalities involving angiogenesis blockers are advantageous as they help increase the patients' survival. A case of combined treatment of metastasizing RCC with chemotherapy and bevacizumab (Avastin) is described.*

Key Words: renal cell carcinoma, treatment, chemotherapy, interferon, interleukin 2, bevacizumab (Avastin).

Адрес для переписки:

Пономарева О.В.
03022, Киев, ул. Васильковская, 45
Институт экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины