

Таргетная терапия больных метастатическим раком почки неблагоприятного прогноза

Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский, А.А. Мухомедьярова, К.М. Ньюшко, А.Д. Каприн

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Алексей Сергеевич Калпинский dr.Kalpinskiy@rambler.ru

Большинство больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) относятся к группе благоприятного и промежуточного прогноза согласно критериям шкалы MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), однако у 20–30 % пациентов с неблагоприятным прогнозом регистрируется агрессивный, быстро прогрессирующий мПКР. Несмотря на улучшение прогноза заболевания у больных мПКР на фоне таргетной терапии, эта категория пациентов остается трудно поддающейся лечению, а показатели общей выживаемости составляют <1 года. По данным рандомизированного исследования III фазы Global ARCC Trial, в настоящее время единственным препаратом, рекомендуемым в 1-й линии терапии мПКР неблагоприятного прогноза по шкале MSKCC, является темсиrolimus, который сравнивали с интерфероном альфа (ИФН-α) или комбинацией этих препаратов. Медиана общей выживаемости в группах темсиrolимуса, ИФН-α и их комбинации составила 10,9; 7,3 и 8,4 мес соответственно. Таким образом, темсиrolimus в дозе 25 мг увеличивал медиану общей выживаемости у больных с неблагоприятным прогнозом на 49 % — от 7,3 мес в группе ИФН-α до 10,9 мес в группе монотерапии темсиrolимусом. Клиническая эффективность (объективный ответ и стабилизация >6 мес) оказалась выше в группах темсиrolимуса (32,1 %) и комбинированного лечения (28,1 %), чем в группе ИФН-α (15,5 %; $p < 0,001$).

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, таргетная терапия, ингибитор тирозинкиназ, неблагоприятный прогноз, темсиrolimus, торисел

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-49-55

Targeted therapy in patients with poor-prognosis renal cell carcinoma

B. Ya. Alekseev, A. S. Kalpinskiy, A. A. Mukhomedyarova, K. M. Nyushko, A. D. Kaprin

P. A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

The majority of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) are in the groups of favorable or moderate prognosis per the MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) criteria, but in 20–30 % of poor-prognosis patients aggressive, rapidly progressing mRCC is observed. Despite improved prognosis in mRCC patients due to targeted therapy, this patient group remains hard to treat with overall survival <1 year. According to the Global ARCC randomized phase III trial, the only drug recommended for the 1st line therapy of poor-prognosis mRCC per the MSKCC scale is temsirolimus which was compared to interferon alfa (IFN-α) or combination of these drugs. Median overall survival in the temsirolimus, IFN-α, and their combination groups was 10.9, 7.3, and 8.4 months, respectively. Therefore, temsirolimus dose of 25 mg increased median overall survival in poor-prognosis patients by 49 %: from 7.3 months in the IFN-α group to 10.9 months in the temsirolimus monotherapy group. Clinical effectiveness (objective response and stabilization >6 months) was higher in the temsirolimus (32.1 %) and combination (28.1 %) groups compared to the IFN-α group (15.5 %; $p < 0.001$).

Key words: metastatic renal cell carcinoma, targeted therapy, tyrosine-kinase inhibitor, poor prognosis, temsirolimus, torisel

Среди злокачественных новообразований мочеполовой системы одно из ведущих мест в мире по заболеваемости занимает почечно-клеточный рак (ПКР). Так, в 2012 г. в мире были зарегистрированы более 337 000 первичных больных ПКР и 143 369 пациентов умерли от этого заболевания [1].

В России в 2015 г. выявлены 22 846 больных со злокачественными новообразованиями почки. По темпам прироста онкологической заболеваемости за период с 2005 по 2015 г. ПКР устойчиво занимает одно

из ведущих мест (28,61 %). Стандартизованный показатель заболеваемости населения России злокачественными опухолями почки составил 9,77 на 100 тыс. населения. Рост заболеваемости ПКР обусловлен как истинными причинами, так и улучшением ранней диагностики. Несмотря на совершенствование методов диагностики данной патологии и высокую (50–60 %) частоту локализованного ПКР, у 25–30 % больных ПКР при первичном обследовании выявляют отдаленные метастазы и у около 1/3 пациентов,

которым выполнили радикальное оперативное вмешательство, прогнозируется прогрессирование опухолевого процесса с появлением отдаленных метастазов. Таким образом, заболеваемость запущенными формами и смертность от ПКР в России остаются высокими. Так, в 2015 г. в нашей стране от ПКР умерли 8511 человек, причем в последние 3 года впервые отмечен спад смертности на 9,76 %, который, вероятно, обусловлен ранней диагностикой и улучшением лечения поздних стадий заболевания [2, 3].

Прогресс в молекулярной биологии привел к открытию новых лекарственных средств, относящихся к группе таргетных препаратов или ингибиторов тирозинкиназ и ангиогенеза для терапии метастатического ПКР (мПКР). Опыт применения таргетных препаратов продемонстрировал уникальные результаты в исследованиях II и III фазы: увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП), а также общей выживаемости (ОВ) больных мПКР при умеренно выраженной токсичности. Однако большинство клинических исследований провели на тщательно отобранной популяции пациентов с преимущественно светлоклеточными вариантами ПКР, без метастазов в головной мозг и с соматическим статусом по шкале ECOG 0–1 балл. В связи с тем, что в рутинной практике мы сталкиваемся с больными более гетерогенной популяцией, с несветлоклеточными вариантами ПКР, с метастазами в головном мозге и с соматическим статусом по шкале ECOG >1 балла, возникают вопросы об эффективности и целесообразности применения таргетных препаратов у этой категории пациентов и у больных с неблагоприятным прогнозом. Распределение по группам риска используют для определения прогноза и выживаемости пациентов с мПКР. Наиболее широко применяемая прогностическая модель – шкала Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC).

В «цитокинуовую» эру во многих клинических исследованиях убедительно доказано влияние ряда прогностических параметров на результаты лечения цитокинами и выживаемость больных мПКР. В 1999 г. по данным исследования, проводимого в MSKCC с 1975 по 1996 г. и включившего 670 больных мПКР, R.J. Motzer и соавт. на основании многофакторного анализа выделили 5 независимых неблагоприятных прогностических факторов, к которым отнесли соматический статус по шкале Карновского <80 %, увеличение более чем в 1,5 раза выше нормы уровня лактатдегидрогеназы, высокую (>10 мг/дл) концентрацию скорректированного кальция в сыворотке крови, уровень гемоглобина <13 г/дл и время от постановки диагноза до начала терапии. На основании этих факторов риска авторы выделили 3 прогностические группы: благоприятного прогноза (ни одного из вышеперечисленных неблагоприятных факторов),

промежуточного прогноза (1 или 2 фактора) и неблагоприятного прогноза (3 и более факторов риска). Медиана выживаемости группы больных с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом, получавших иммунотерапию, составила 30, 14 и 5 мес соответственно [4, 5].

Однако эти критерии были разработаны до появления таргетных препаратов и ингибиторов контрольных точек. В 2009 г. D.Y. Heng и соавт. представили модифицированную модель MSKCC для больных мПКР, получавших ингибиторы тирозинкиназ. Критерии Heng включают все критерии модели MSKCC, за исключением уровня лактатдегидрогеназы, с добавлением 2 дополнительных факторов риска (количество нейтрофилов и тромбоцитов выше референсного уровня) (табл. 1). Все современные рекомендации по лечению пациентов с ПКР основаны на этих моделях оценки риска. В соответствии с критериями MSKCC около 20 % больных мПКР относятся к группе неблагоприятного прогноза. Если оценить эту же группу пациентов согласно критериям Heng, то уже 30 % будут отнесены к неблагоприятному прогнозу [6–10].

Большая часть больных мПКР относятся к группе благоприятного и промежуточного прогноза согласно критериям MSKCC, однако у 20–30 % пациентов с неблагоприятным прогнозом наблюдают агрессивный, быстро прогрессирующий мПКР. Несмотря на улучшение прогноза заболевания у больных мПКР на фоне таргетной терапии, эта категория пациентов остается трудно поддающейся лечению, а показатели ОВ составляют <1 года. По результатам рандомизированного исследования III фазы, в настоящее время единственным препаратом, рекомендуемым в 1-й линии терапии мПКР, является темсиролимус, однако существуют также данные нерандомизированных исследований [11].

Обнадеживающие результаты лечения больных мПКР группы неблагоприятного прогноза MSKCC получили в рандомизированном исследовании III фазы Global ARCC Trial по изучению темсиролимуса, интерферона альфа (ИФН-α) и комбинации этих препаратов. Согласно дизайну исследования больным внутривенно вводили темсиролимус в дозе 25 мг 1 раз в неделю и делали подкожные инъекции ИФН-α в дозе 18 млн ЕД 3 раза в неделю или внутривенно темсиролимус в дозе 15 мг 1 раз в неделю и подкожные инъекции ИФН-α в дозе 6 млн ЕД 3 раза в неделю. В исследование были включены 626 пациентов с мПКР неблагоприятного прогноза. У 81 % больных, рандомизированных в группы темсиролимуса и ИФН-α, диагностировали светлоклеточный ПКР, у 6 % – несветлоклеточные варианты ПКР, у 13 % – неизвестные варианты ПКР. Среди несветлоклеточных вариантов ПКР преобладал папиллярный (75 %) [12, 13].

Таблица 1. Прогностические критерии (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center и Heng), используемые для определения прогноза и выживаемости пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком [6–8]

Table 1. Prognostic criteria (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and Heng) used for determination of prognosis and survival of patients with metastatic renal cell carcinoma [6–8]

Фактор риска Risk factor	Пороговое значение фактора Threshold value	
	Критерии Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Memorial Sloan-Kettering Cancer Center criteria	Критерии Heng Heng criteria
Статус по шкале Карновского Karnofsky status	<80 %	<80 %
Время от постановки диагноза до начала терапии Time from diagnosis to systemic treatment	<12 мес <12 months	<12 мес <12 months
Гемоглобин Hemoglobin	Менее нижней границы нормы, установленной для данной лаборатории Lower than the lower limit of normal for this lab	Менее нижней границы нормы, установленной для данной лаборатории Lower than the lower limit of normal for this lab
Лактатдегидрогеназа Lactate dehydrogenase	>1,5 раза выше верхней границы нормы, установленной для данной лаборатории More than 1.5 times higher than the upper limit of normal for this lab	—
Скорректированный кальций сыворотки крови Corrected calcium	>10 мг/дл (2,4 ммоль/л) > 10 mg/dl (2.4 mmol/l)	>10 мг/дл (2,4 ммоль/л) > 10 mg/dl (2.4 mmol/l)
Нейтрофилы Neutrophils	—	Более верхней границы нормы, установ- ленной для данной лаборатории Higher than the upper limit of normal for this lab
Тромбоциты Platelets	—	Более верхней границы нормы, установ- ленной для данной лаборатории Higher than the upper limit of normal for this lab

Примечание. При отсутствии факторов риска — благоприятный прогноз, при 1–2 факторах риска — промежуточный, при >3 факторах риска — неблагоприятный.

Note. If the risk factors are absent, then prognosis is favorable; 1–2 risk factors correspond to moderate prognosis; >3 risk factors mean poor prognosis.

На фоне применения темсиrolимуса в монорежи-
ме отметили статистически достоверное увеличение
показателей ОВ и ВБП по сравнению с ИФН- α (p
<0,001). Показатели ОВ больных ПКР, получающих
комбинированную терапию темсиrolимусом
и ИФН- α , оказались более продолжительными,
но статистически недостоверными по сравнению
с группой монотерапии ИФН- α , тогда как ВБП ока-
залась достоверно выше в группе комбинации препа-
ратов. Медиана ОВ в группах темсиrolимуса, ИФН- α
и их комбинации составила 10,9; 7,3 и 8,4 мес соответ-
ственно. Таким образом, темсиrolимус в дозе 25 мг
увеличивал медиану ОВ у больных с неблагоприятным
прогнозом на 49 % — от 7,3 мес в группе ИФН- α
до 10,9 мес в группе монотерапии темсиrolимусом.
Медиана ВБП в группах темсиrolимуса, ИФН- α
и комбинированной терапии согласно независимой
центральной оценке составила 5,5; 3,1 и 4,7 мес

соответственно. Монотерапия темсиrolимусом уве-
личивала медиану ВБП у больных с неблагоприятным
прогнозом на 77 % — от 3,1 мес в группе ИФН- α до 5,5
мес в группе темсиrolимуса. Частота объективных от-
ветов составила 8,6; 4,8 и 8,1 % соответственно
для больных, получавших темсиrolимус, ИФН- α
и их комбинацию. Клиническая эффективность (объ-
ективный ответ и стабилизация >6 мес) оказалась вы-
ше в группах темсиrolимуса (32,1 %) и комбиниро-
ванного лечения (28,1 %), чем в группе ИФН- α
(15,5 %) (p <0,001) [12].

Показатели ОВ и ВБП больных со светлоклеточ-
ными и несветлоклеточными вариантами ПКР были
более продолжительными в группе темсиrolимуса
по сравнению с ИФН- α . При сравнении эффективно-
сти монотерапии темсиrolимусом у пациентов
со светлоклеточными и несветлоклеточными вариан-
тами, а также у больных, которым выполняли

Таблица 2. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования в зависимости от гистологического варианта почечно-клеточного рака и выполненной нефрэктомии в рандомизированном исследовании III фазы (Global ARCC Trial) по изучению темсиrolимуса [14–16]

Table 2. Overall survival and progression-free survival depending on histological variant of renal cell carcinoma and performed nephrectomy in the randomized phase III study (Global ARCC Trial) of temsirolimus [14–16]

Группа неблагоприятного прогноза Poor-prognosis group	Темсиролимус Temsirrolimus		Интерферон альфа Interferon alfa		p
	n	медиана, мес median, months	n	медиана, мес median, months	
Гистологические варианты почечно-клеточного рака Histological variants of renal cell carcinoma					
Общая выживаемость Overall survival					0,078
Светлоклеточный Clear cell	169	10,7	170	8,2	
Несветлоклеточный Non-clear cell	37	11,6	36	4,3	
Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival					0,0059
Светлоклеточный Clear cell	169	5,5	170	3,7	
Несветлоклеточный Non-clear cell	37	7,0	36	1,8	
Статус нефрэктомии Nephrectomy status					
Общая выживаемость Overall survival					0,2
Без нефрэктомии Without nephrectomy	70	11,5	68	6,2	
С нефрэктомией With nephrectomy	67	10,4	67	7,8	
Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival					0,47
Без нефрэктомии Without nephrectomy	70	5,7	68	2,0	
С нефрэктомией With nephrectomy	67	5,3	67	3,5	

и не выполняли нефрэктомию, показатели ОВ и ВБП были сопоставимы. В группе больных младше 65 лет показатели ОВ и ВБП также оказались более продолжительными в группе темсиrolимуса, чем ИФН- α . Однако достоверных различий в показателях выживаемости не выявлено, но у пациентов, получавших темсиrolимус, профиль безопасности был лучше, чем у больных, принимавших ИФН- α . Показатели выживаемости по группам представлены в табл. 2 [14–16].

Переносимость темсиrolимуса в качестве монотерапии была лучше, чем ИФН- α . Побочные эффекты III–IV степеней тяжести реже встречали у больных

группы темсиrolимуса (67 %), чем ИФН- α (78 %; $p = 0,02$) или комбинации темсиrolимуса с ИФН- α (87 %; $p = 0,02$). Основными нежелательными явлениями в исследовании были астения (51 %), сыпь (47 %) и анемия (45 %). Терапия темсиrolимусом чаще всего ассоциировалась с возникновением побочных эффектов III–IV степеней тяжести, включавших астению, анемию и гипергликемию, которые выявляли у 11 % пациентов. К наиболее часто встречаемым неблагоприятным явлениям всех степеней тяжести относили гипергликемию (26 %), гиперлипидемию (27 %) и гиперхолестеринемию (24 %), зафиксированные в группах монотерапии темсиrolимусом

и комбинации препаратов, чем в группе монотерапии ИФН- α . Вышеуказанные побочные эффекты появлялись из-за ингибирования mTOR-регулируемого метаболизма глюкозы и жиров. Такие респираторные симптомы, как кашель и одышка, регистрировали примерно у четверти пациентов (26 и 28 % соответственно), а стоматит различной степени тяжести — примерно у 20 %. Результаты дальнейших исследований показали значимость такого нежелательного явления, как лекарственно-индуцированный пневмонит. В исследовании Global ARCC частота встречаемости пневмонита в группе темсиrolимуса составила 29 %, в то время как в группе ИФН- α — 6 %. Большинство неблагоприятных явлений на фоне терапии темсиrolимусом были легко купируемы и управляемы [13, 17, 18].

В качестве предикторов ответа на терапию темсиrolимусом могут быть использованы различные фармакодинамические параметры, например изменения уровней глюкозы и триглицеридов. Прием темсиrolимуса по сравнению с терапией ИФН- α ассоциирован с гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и гипергликемией, что также находит подтверждение в лучших показателях ОВ и безрецидивной выживаемости. Изолированное повышение уровня холестерина коррелировало с большей продолжительностью жизни в группе темсиrolимуса. Примечательно, что дополнительное преимущество в выживаемости по сравнению с ИФН- α не выявили в случаях, когда учитывали гиперхолестеринемии при многофакторном анализе, что указывает на то, что повышенный уровень холестерина объясняет разницу в выживаемости между группами темсиrolимуса и ИФН- α [12–13].

Эффективность применения темсиrolимуса также изучали в реальной клинической практике в исследовании с расширенными критериями включения. В период с января 2008 г. по октябрь 2011 г. в 87 медицинских центрах Германии провели проспективное исследование STARTOR, в которое включили 386 пациентов (67,9 % мужчин, 32,1 % женщин). Средний возраст больных составил 65,9 (34–87) года. Светлоклеточный вариант ПКР диагностировали в 76,9 % случаев. В исследовании принимали участие больные как с неблагоприятным, так и с промежуточным прогнозом, причем в 17,5 % случаев соматический статус по шкале Карновского составил <60 %. В данном исследовании 58 % больных получали предшествующую терапию ингибиторами тирозинкиназ (ингибиторы VEGF (R) ($n = 205$), ингибиторы mTOR ($n = 11$), тирозинкиназные ингибиторы ($n = 84$), иммунотерапия ($n = 58$)) и 42 % ($n = 162$) — темсиrolимус в 1-й линии. Медиана продолжительности лечения составила 20,1 нед (95 % доверительный интервал (ДИ) 17,0–23,3 нед; 0,1–180,5 нед). На момент проведения промежуточного анализа 268 пациентов прекратили терапию

темсиrolимусом. Медиана ОВ составила 11,6 мес, что было сопоставимо с данными регистрационного исследования III фазы. Клинический эффект зарегистрировали у 40,7 % больных: полный ответ — у 2 (0,5 %), частичный — у 36 (9,3 %) и стабилизацию заболевания — у 119 (30,8 %). [19]

Медиана ВБП во всей когорте пациентов составила 4,9 мес (95 % ДИ 4,2–5,6 мес). Медианы ВБП и ОВ были значительно продолжительнее у больных группы промежуточного прогноза ($n = 151$) по шкале MSKCC по сравнению с пациентами с неблагоприятным прогнозом ($n = 74$) и составили: медиана ВБП — 5,3 мес против 2,4 мес ($p = 0,001$); медиана ОВ — 11,6 мес против 5,6 мес ($p < 0,001$). Достоверных различий не выявили ни в ВБП (5,3 мес против 4,5 мес; $p = 0,27$), ни в ОВ (10,5 мес против 13,7 мес; $p = 0,62$) у больных, которые ранее получали 1-ю линию терапии, и у нелеченых пациентов. Клинический ответ (полный или частичный ответ, стабилизация заболевания) также не зависел от линии терапии (42 % в 1-й линии против 39 % во 2-й линии и больше; $p = 0,31$) [19].

Наблюдаемая токсичность терапии темсиrolимусом была умеренной, нежелательные явления различной степени тяжести регистрировали у 70,7 % пациентов. При этом только 42,2 % нежелательных явлений были ассоциированы с терапией темсиrolимусом. Снижение дозы выполнили 12 пациентам. По данным статистического анализа, эффективность темсиrolимуса не зависела от гистологического типа опухоли (светлоклеточный или несветлоклеточный ПКР), возраста пациентов (младше или старше 65 лет), а также от линии терапии. Соответственно, частота клинических ответов у пациентов оказалась сопоставима между светлоклеточным и несветлоклеточным вариантами ПКР (42 % против 36 %; $p = 0,38$) и не зависела от возраста пациента (43 % для возраста <65 лет против 39 % для возраста ≥ 65 лет; $p = 0,50$). В подгруппе нелеченых пациентов показатели ВБП и ОВ были также сопоставимы между светлоклеточным и несветлоклеточным ПКР (ВБП 4,9 мес против 5,4 мес; $p = 0,56$; ОВ 9,8 мес против 10,5 мес; $p = 0,24$), также между группами пациентов младше и старше 65 лет (ВБП 5,0 мес против 5,5 мес; $p = 0,63$; ОВ 9,4 мес против 11,6 мес; $p = 0,9$). При проведении многофакторного анализа по Коксу с включением групп риска MSKCC, пола, возраста, гистологического подтипа ПКР, линии лечения и числа метастазов продемонстрирована лишь небольшая клиническая ценность групп риска по MSKCC как независимого предиктора ОВ [19].

Темсиrolимус изучали в ряде схем комбинированной терапии, несмотря на то, что комбинация темсиrolимус + ИФН- α не продемонстрировала эффективности по сравнению с монотерапией темсиrolимусом

у пациентов в исследовании Global ARCC. В недавнем исследовании II фазы TORAVA сравнили эффективность 1-й линии терапии комбинацией препаратов темсиролимус + бевацизумаб против сунитиниба и против комбинации бевацизумаб + ИФН- α у больных мПКР. Исследование продемонстрировало неутешительные результаты — более низкую клиническую активность и более высокую токсичность, чем ожидалось, подтверждая данные исследования II фазы RECORD-2, в котором изучали эверолимус в сочетании с бевацизумабом. По мнению авторов, неожиданные отрицательные результаты в исследовании TORAVA могут быть связаны с отбором пациентов, что нашло подтверждение в удивительно продолжительной медиане ВБП в группе бевацизумаб + ИФН- α (16,8 мес; 95 % ДИ 6,0–26,0 мес) по сравнению с монотерапией сунитинибом (8,2 мес; 95 % ДИ 5,5–11,7 мес) [20–21].

В исследовании IIIb фазы INTORACT также сравнивали терапию комбинациями темсиролимус + бевацизумаб и бевацизумаб + ИФН- α в качестве 1-й линии у больных мПКР, однако также основные цели по увеличению ВБП не были достигнуты во всех группах риска. В общей когорте пациентов медиана ВБП в группе комбинации бевацизумаб + темсиролимус составила 9,1 мес, в группе бевацизумаб + ИФН- α — 9,3 мес (отношение рисков 1,1; 95 % ДИ 0,9–1,3 мес; $p = 0,8$). Полученные данные дают возможность дополнительного сравнения с небывало продолжительной ВБП, полученной при использовании комбинации бевацизумаб + ИФН- α в исследовании TORAVA. Таким образом, результаты исследований INTORACT и TORAVA продемонстрировали, что токсичность комбинации темсиролимус + бевацизумаб существенно выше, чем ожидали, и это ограничивает возможность длительного применения данных препаратов по сравнению со стандартной терапией сунитинибом или комбинацией бевацизумаб + ИФН- α . В настоящее

время не рекомендуется применять комбинации этих таргетных препаратов [22].

В исследовании III фазы темсиролимус показал свою эффективность и безопасность применения у больных с неблагоприятным прогнозом течения заболевания, с различными вариантами мПКР, у пациентов молодого и пожилого возраста и с выполненной нефрэктомией и без нее. В настоящее время внутривенный препарат темсиролимус зарегистрирован в России, европейских странах и США для лечения светлоклеточного мПКР неблагоприятного прогноза. На основании доказанной эффективности темсиролимуса в исследованиях II и III фазы препарат рекомендуют использовать в дозе 25 мг в виде 30-минутной внутривенной ИФН-терапии 1 раз в неделю независимо от площади поверхности тела. При появлении побочных явлений III–IV степеней тяжести (нейтропения) на фоне лечения темсиролимусом возможно прекращение введения препарата, а при снижении нежелательных явлений до II степени токсичности рекомендуется введение редуцированной на 5 мг/нед дозы, но не меньше 15 мг/нед [17].

Таким образом, несмотря на некоторые различия молекулярных механизмов патогенеза между светлоклеточными и несветлоклеточными вариантами ПКР, результаты проведенных клинических исследований III фазы темсиролимуса доказали клиническую эффективность препарата у больных мПКР неблагоприятного прогноза, с несветлоклеточными вариантами ПКР и пожилого возраста. Несомненно, что показатели частоты объективных ответов, ОБ и ВБП у пожилых больных, у пациентов с неблагоприятным прогнозом и несветлоклеточными вариантами мПКР по сравнению со светлоклеточным оказываются ниже, что, вероятно, обусловлено небольшим числом таких больных и отсутствием данных современных рандомизированных контролируемых клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer. The GLOBOCAN project: cancer incidence and mortality worldwide in 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and fatality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
3. Janzen N.K., Kim H.L., Figlin R.A. et al. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003;30(4):843–52. PMID: 14680319.
4. Motzer R.J., Masumdar M., Bacic J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2530–40. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.8.2530. PMID: 10561319.
5. Motzer R.J., Bacic J., Murphy B.A. et al. Interferon alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289–96. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.1.289. PMID: 11773181.
6. 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;27(34):5794–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4809. PMID: 19826129.

7. 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70559-4. PMID: 23312463.
8. Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H. et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22(3):454–63. DOI: 10.1200/JCO.2004.06.132. PMID: 14752067.
9. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25(Suppl 3):49–56. DOI: 10.1093/annonc/mdu259. PMID: 25210086.
10. Ljungberg B., Bensalah K., Bex A. et al. Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology, 2015. Available at: <http://uroweb.org>.
11. Santoni M., De Tursi M., Felici A. et al. Management of metastatic renal cell carcinoma patients with poor-risk features: current status and future perspectives. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(6):697–709. DOI: 10.1586/era.13.52. PMID: 23773104.
12. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271–81. DOI: 10.1056/NEJMoa066838. PMID: 17538086.
13. Negrier S. Temsirolimus in metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008;19(8):1369–70. DOI: 10.1093/annonc/mdn373. PMID: 18504249.
14. Logan T., McDermott D., Dutcher J. et al. Exploratory analysis of the influence of nephrectomy status on temsirolimus efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma and poor-risk features [abstract 5050]. *J Clin Oncol* 2008. ASCO Annual Meeting Proceedings 2008;26 part I, suppl 15S:262.
15. Dutcher J.P., de Souza P., McDermott C. et al. Effect of temsirolimus versus interferon alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009;26(2):202–9. DOI: 10.1007/s12032-009-9177-0. PMID: 19229667.
16. Kapoor A., Figlin R.A. Targeted inhibition of mammalian target of rapamycin for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115(16):3618–30. DOI: 10.1002/cncr.24409. PMID: 19479976.
17. Bellmunt J., Szczylik C., Feingold J. et al. Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann Oncol* 2008;19(8):1387–92. DOI: 10.1093/annonc/mdn066. PMID: 18385198.
18. Hudes G.R., Berkenblit A., Feingold J. et al. Clinical trial experience with temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2009;36(Suppl 3):S26–36. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2009.10.013. PMID: 19963097.
19. Schrader A.J., Seseke S., Keil C. et al. Temsirolimus in daily use: results of a prospective multicentre noninterventional study of patients with metastatic kidney cancer. *Eur Urol* 2014;66(2):275–81. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.055. PMID: 24012472.
20. Negrier S., Gravis G., Perol D. et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised Phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(7):673–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70124-3. PMID: 21664867.
21. Ravaud A., Barrios C.H., Alekseev B. et al. RECORD-2: phase II randomized study of everolimus and bevacizumab versus interferon α -2a and bevacizumab as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2015;26(7):1378–84. DOI: 10.1093/annonc/mdv170. PMID: 25851632.
22. Rini B.I., Bellmunt J., Clancy J. et al. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. *J Clin Oncol* 2014;32(8):752–9. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.5305.