

Вторая линия таргетной терапии больных с метастатическим раком почки

И.Г. Русаков

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Москва

Заболеваемость раком почки ежегодно увеличивается на 2,5-3%. Средний возраст выявления рака почки в США составляет 66 лет, в России – 61 год. В настоящее время есть различные формы рака почки, в частности, светлоклеточная форма, которая очень тесно связана с так называемым генным белком Ван Хиппель-Линдау. Другие формы рака почки ассоциируются с рядом других молекулярных белков, которые имеют менее важное значение по сравнению с белком Ван Хиппель-Линдау.

При локализованных формах рака почки, как правило, удается выполнить радикальное вмешательство. Однако уже при местно-распространенном процессе, когда рост опухоли продолжается за пределы органа, из 100% больных 35-40% будут нуждаться в проведении курсов химиотерапии. Кроме того, в России отсутствует статистика стадийного распределения рака почки: нет достоверных данных о количестве больных первой, второй, четвертой стадий. В среднем, таких больных около 30-35%. Та-

ким образом, в России около 10 тыс. людей в год нуждаются в дополнительной терапии помимо хирургического лечения.

ПАЛЛИАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПОЧКИ

Существующие в настоящее время паллиативные методы лечения рака почки, в основном, не отвечают поставленным перед ними задачам. Так, дистанционная лучевая терапия не является эффективной, так как рак почки относится к радиерезистентным заболеваниям. Применение антиэстрогенов приводит к малой эффективности и большому количеству побочных эффектов: изменения в гормональном фоне, развитие метаболических расстройств и т.д. Среди препаратов неспецифической иммунотерапии определенным эффектом в лечении обладают интерфероны и интерлейкины. Специфическая иммунотерапия аутологичной вакциной Онкофаг показана только при опухолях промежуточного прогноза. Однако данная вакцина применялась более шести лет назад и в настоящее время разработки по этой теме

Second-line target therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma

I.G. Rusakov

приостановлены. Следует отметить, что эффективное применение иммунотерапии возможно, как правило, только у пациентов с метастатическим поражением легких (количество метастазов не имеет большого значения), причем размер метастазов не должен превышать двух сантиметров. В противном случае иммунотерапия не дает своего эффекта. Но процент подобных больных, в целом, не более 10-12. Поэтому частота объективного ответа не превышает 15%.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ПОЧКИ

Что же сегодня можно предложить пациентам? Речь идет, конечно, о таргетной терапии.

В 1977 г. Бишоп и Вермут показали, что опухолевая клетка не является для организма абсолютно чужеродной. Для того, чтобы стать опухолевой, клетка должна получить на мембрану метаген-

ный сигнал, который через ряд рецепторов и белков, являющихся переносчиками сигнала, достигает клеточного ядра, начинается транскрипция, создание аминокислот, в результате которых в дальнейшем происходит деление этой клетки. Эта «схема» в корне изменила представление об онкологии вообще и о раке почки в частности.

Для существования опухолевой клетки необходимы определенные белки, причем в гораздо больших количествах, чем для здоровой клетки. Одним из таких агентов является тирозин-киназа – это целый класс белков, без которых не осуществляется определенный ряд процессов в опухолевой массе. В частности, не происходит процесс ангиогенеза, без которого опухоль не может развиваться. Для этого необходимы определенные белки, так называемые, факторы эндотелиального роста сосудов. Этих факторов не так много, но все они регулируются именно тирозин-киназами.

Что же касается непосредственно белкового комплекса Ван Хиппель–Линдау, его основная функция в организме – это регуляция фактора, индуцирующего гипоксию. Этот фактор включается в организме, когда необходимо дополнительное снабжение последнего кислородом. Но если белковый комплекс разрушается, то фактор индуцируемой гипоксии становится неуправляемым, и начинает, в первую очередь, активизировать факторы, влияющие на ангиогенез, усиливая действие тромбоцитарного фактора роста (стимуляция паракринного роста опухоли), и трансформи-

рующего фактора роста (стимуляция пролиферации опухоли). Таким образом, происходит усиленный рост клетки, уже имеющейся в организме человека. Встает вопрос о возможности прерывания такой порочной цепочки. Эту функцию могут выполнить препараты, являющиеся ингибиторами тирозин-киназы.

Например, препарат Сутент, действующий через тирозин-киназы на все сосудистые факторы роста – на тромбоцитарный фактор, на белок цикит, необходимый для роста опухоли. В результате происходит ингибирование процессов ангиогенеза в опухоли и ее постепенная гибель. При сравнении безрецидивной выживаемости больных после лечения данным препаратом и без лечения им отмечается увеличение последней более чем в 2 раза (с 5 до 11 месяцев). Причем эти данные получены у пациентов с очень высоким риском, с множественными метастазами, в том числе и в кости. Таким образом, первая линия таргетной терапии рака почки представлена препаратами, являющимися ингибиторами тирозин-киназы.

Если препараты первой линии неэффективны, необходимо переходить на следующую линию, чтобы получить еще один дополнительный эффект. На сегодняшний день имеются шесть таргетных препаратов для терапии рака почки. К препаратам первой линии, кроме Сутента, относятся Нексавар и Авастин. Каждый из них имеет свой профиль токсичности и побочные эффекты. Так, Авастин может вызывать желудочно-кишечные кровоте-

чения вследствие его сильного влияния на сосудистый эндотелиальный фактор роста опухоли и, поэтому, его нельзя применять при язвенной болезни. В то же время, Сутент противопоказан пациентам с выраженной сердечной недостаточностью с изменением фракции выброса, и таким больным можно дать Авастин в первой линии. Таким образом, можно избежать многих нежелательных реакций.

Еще одним препаратом второй линии является Эверолимус или Афинитор (непатентованное название Эверолимуса). Этот препарат разработан на основе специфического белка, имеющегося в организме человека. Эверолимус влияет на метаболизм опухолевой клетки: на синтез белка в ней, на ее рост и пролиферацию, а также на ангиогенез. Таким образом, механизм действия данного препарата еще шире, чем у ингибиторов тирозин-киназы. Следует отметить, что предварительные результаты исследования Эверолимуса как препарата второй линии таргетной терапии при раке почки весьма обнадеживающие. Отмечено увеличение средней продолжительности жизни пациентов при его приеме приблизительно в 3 раза по сравнению со стандартной терапией.

ВЫВОД

Таким образом, в настоящее время таргетная терапия – это метод выбора лечения пациентов с метастатическим раком почки, дающий возможность увеличить продолжительность жизни и улучшить ее качество у данной категории больных. ■

Ключевые слова: рак почки, таргетная терапия, белок Ван Хиппель–Линдау.

Keywords: kidney cancer, target therapy.