
СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК: 616.61–006.6+615.28

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНОГО РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПОЧКИ С МУТАЦИЕЙ EGFR ГЕФИТИНИБОМ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

**В.М. Моисеенко, А.В. Новик, А.Г. Иевлева, А.П. Соколенко,
Н.В. Митюшкина, Ю.М. Улыбина, К.Г. Буслов, Е.Н. Суспицын, О.А. Зайцева,
О.С. Яцук, А.В. Того, Д.Е. Мацко, О.А. Иванцов, Е.Н. Имянитов**

*ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий»,
г. Санкт-Петербург, 197758, Россия, Песочный-2, ул. Ленинградская, 68, e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru*

Представлено редкое клиническое наблюдение больного распространенным почечно-клеточным раком с мутацией гена EGFR, который получал таргетную терапию гефитинибом. Наблюдение показывает, что препарат обладает потенциальной эффективностью при данном гистотипе рака почки.

Ключевые слова: рак почки, мутация гена EGFR, гефитиниб.

TREATMENT OF THE PATIENT WITH ADVANCED KIDNEY CANCER WITH EGFR GENE MUTATION

V.M. Moiseenko, A.V. Novik, A.G. Ievleva, A.P. Sokolenko, N.V. Mityushkina, Yu. M. Ulybina, K.G. Buslov,
E.N. Suspitsyn, O.A. Zaitseva, O.S. Yatsuk, A.V. Togo, D.E. Matsko, O.A. Ivantsov, E.N. Imyanitov

N.N. Petrov Research Institute of Oncology

A rare clinical case of advanced renal cell carcinoma with EGFR gene mutation was described. The patient received targeted therapy with Gefitinib that appeared to be effective for renal cell carcinoma.

Key words: kidney cancer, EGFR gene mutation, gefitinib.

Гефитиниб – низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы EGFR. Изначально препарат был предложен в качестве терапии 2-й линии немелкоклеточного рака легкого. Однако проведенные клинические исследования показали, что он особенно эффективен лишь у небольшой части (около 10 %) этих больных. Обнаружение тесной связи между клиническим эффектом терапии гефитинибом и наличием мутации в гене EGFR, описанных T.J. Lynch et al. [6] и J.G. Paez et al. [8] в 2004 г., позволило проводить направленный отбор больных для лечения данным препаратом. Принимая во внимание тезис об универсальности данного пути передачи внутриклеточного сигнала и активирующий характер выявленных мутаций, можно предположить, что выявление их в других злокачественных опухолях также может являться основанием для успешной терапии с помощью гефитиниба. Несколько исследований, направленных на выявление таких мутаций в различных новообра-

зованиях, оказались безуспешными [1, 2, 7, 11]. Рак почки характеризуется гиперэкспрессией EGFR и активным участием рецептора в процессе опухолевого роста [3]. Ранее проводились исследования, направленные на выявление мутаций данного гена у больных раком почки [4–6, 9], однако лишь в одном из них С. Franco-Hernandez et al. смогли выявить делецию в церебральном метастазе почечно-клеточного рака [6]. Мы представляем случай лечения гефитинибом больного, страдавшего раком правой почки с мутацией EGFR.

Больной Г., 60 лет, наблюдался в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2001 г., когда был установлен диагноз рака левой почки $T_3N_0M_0$. 10.07.01 выполнена нефрэктомия. Гистологически выявлен почечно-клеточный рак с выраженной лимфоидной инфильтрацией (рис. 1).

При динамическом наблюдении длительность безрецидивного периода составила 33 мес. В апреле 2004 г. выявлено прогрессирование

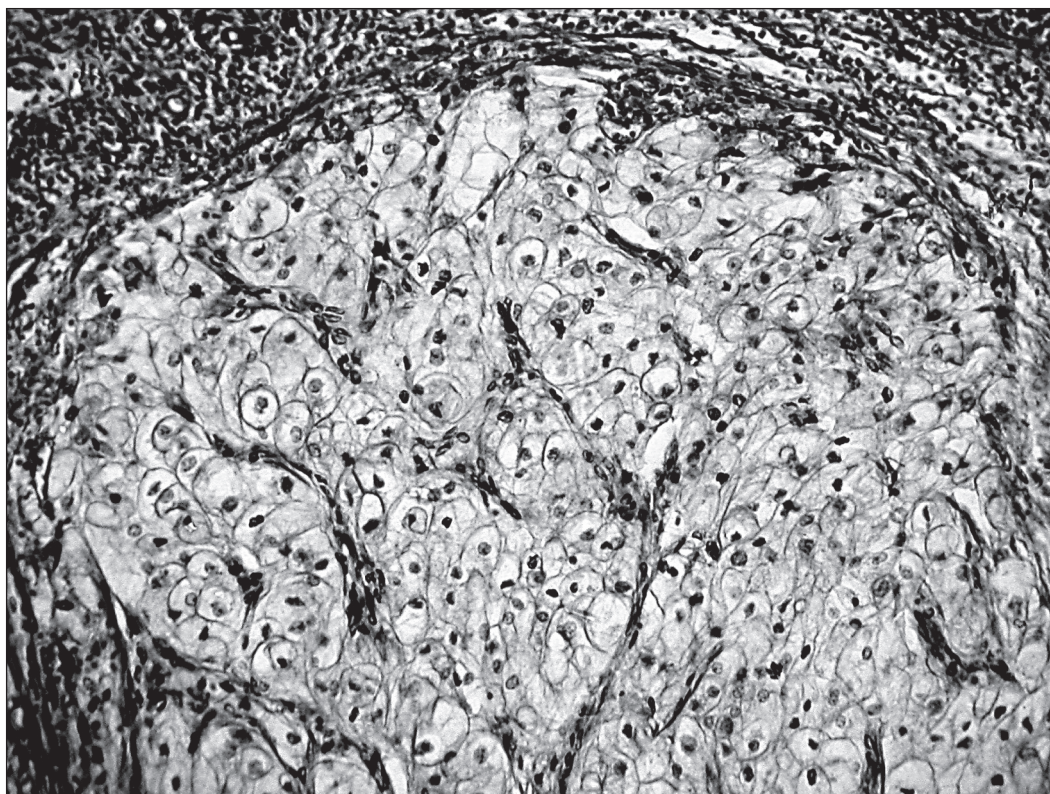


Рис. 1. Почечно-клеточный рак с выраженной лимфоидной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$

заболевания – появление местного рецидива и метастазов в легких. Больному проводилось внутривенное введение ИЛ-2 по 12 млн. МЕ/сут в виде 5-дневных циклов 1 раз в 3 нед, проведено 4 цикла. Достигнута стабилизация опухолевого процесса продолжительностью 5 мес. В связи с выявлением прогрессирования заболевания в легких и появлением метастатического поражения позвоночника (L₁) было назначено лечение высокими дозами антиэстрогенов (тамоксифен 120 мг/сут, ежедневно). Проведена противоболевая лучевая терапия на поясничный отдел позвоночника. Достигнута стабилизация процесса длительностью 8 мес. Увеличение ранее существовавших очагов в легких потребовало перехода к 3-й линии лекарственного лечения – интерферону-альфа, вводимому 3 раза в неделю в/м или п/к в дозе 9 млн. МЕ. Использование более высоких доз сопровождалось токсичностью (лихорадка, слабость III ст.). Через 3 мес терапии достигнут эффект частичной регрессии. Рецидив в ложе удаленной почки полностью

регрессировал. Длительность терапии интерфероном составила 21 мес. В марте 2007 г. отмечалось значительное ухудшение общего состояния (ECOG=3). При осмотре отмечалась дыхательная недостаточность III ст., в связи с чем больной был госпитализирован. При оценке распространенности опухолевого процесса выявлено появление плеврита, перикардита, значительное увеличение размеров и количества очагов в легких (рис. 2А). Поражение скелета сохранялось без признаков прогрессирования. Других опухолевых очагов выявлено не было.

Был выполнен молекулярно-генетический анализ опухолевой ДНК, полученной из парафиновых срезов первичной опухоли с помощью метода ПЦР в режиме реального времени. Выявлена мутация гена EGFR: EGFRex19del – «классическая» делеция 15 пар оснований в 19 экзоне, которая определяла чувствительность опухолей легкого к терапии гефитинибом [6, 11]. Учитывая результаты исследования, больному была предложена терапия гефитинибом

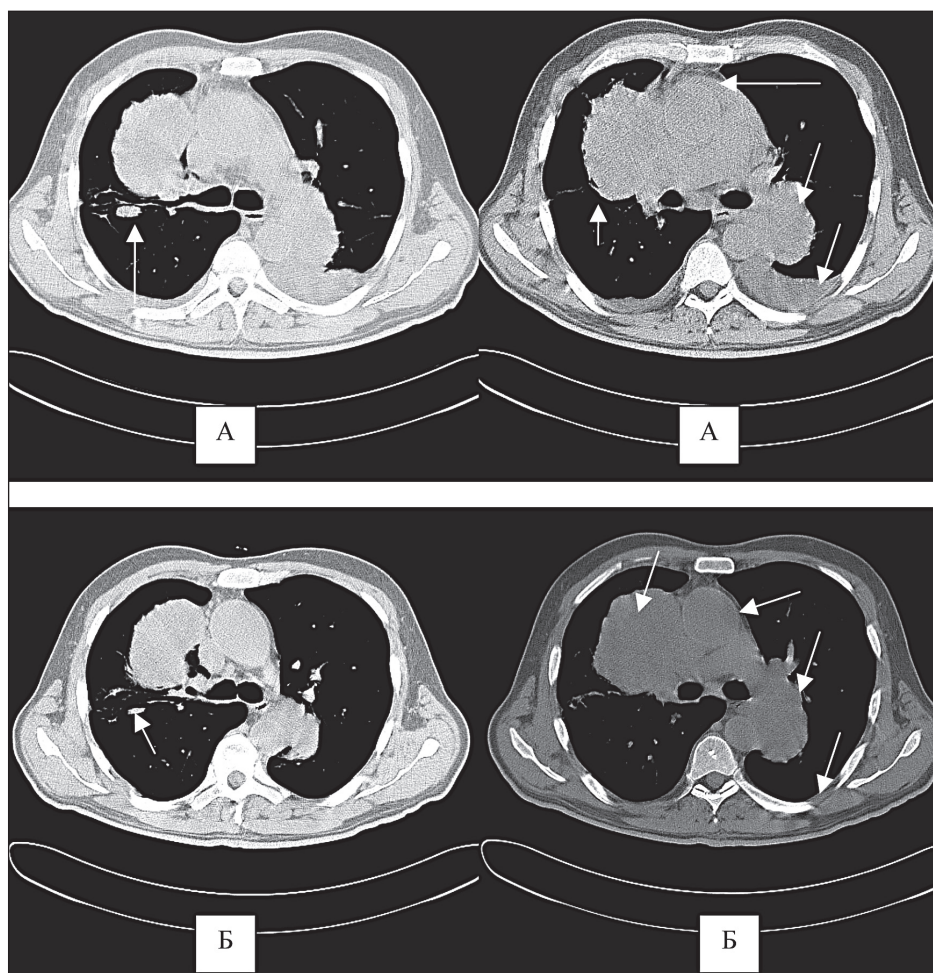


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки до лечения гефитинибом (А) и через 2 мес после начала терапии (Б). Стрелками указаны опухолевые очаги. Эффект лечения – стабилизация процесса (RECIST)

500 мг/сут. Через 1 нед после начала лечения отмечалось улучшение состояния, уменьшение одышки. Больной был выписан домой. Лечение осложнялось появлением сыпи III ст. (по NCI CTC v.3), преимущественно на туловище и лице, которая потребовала перерыва в терапии после 3 нед лечения на 7 дней с последующим возобновлением приема гефитиниба в дозе 250 мг в сут. При оценке противоопухолевого эффекта согласно критериям RECIST определялась стабилизация процесса (рис. 2Б). Наблюдались полная регрессия плеврита и перикардита, уменьшение в объеме 1 из 3 очагов в легких. При осмотре – значительное улучшение общего состояния (ECOG=1), купирование одышки.

Больной вернулся к своей обычной работе. Лечение было продолжено в редуцированных дозах (250 мг/сут). Через 5 мес от начала терапии зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса: значительное (>25 %) увеличение метастазов в легких, появление метастатического поражения головного мозга. Больному рекомендована симптоматическая терапия. Больной умер через 2 мес после окончания лечения.

Представленный случай показывает, что назначение гефитиниба при мутации EGFR у больных раком почки обладает потенциальной эффективностью. Данные литературы [4–6, 9] свидетельствуют о том, что данная мутация

является довольно редким событием при раке почки. Нами было предпринято изучение ещё 6 случаев почечно-клеточного рака и ни в одном из них не обнаружено активирующих мутаций (микроделений в 19 кодоне или миссенс-мутаций кодона 858). Лишь в единичных публикациях оценивалась связь мутаций EGFR и терапии ингибиторами тирозинкиназ при раке внелегочной локализации. Н. Yamaguchi et al. представили случай лечения больного тимической карциномой [12], в исследовании R.J. Schilder et al. [10] описана единственная больная раком яичников из 26, включенных в исследование, имевшая мутацию гена EGFR в опухоли и у которой зарегистрирован объективный ответ на терапию gefitinibом. Отсутствие регрессии опухоли и малая длительность лечебного эффекта в нашем случае, возможно, были связаны с редукцией дозы из-за токсичности и применения препарата в качестве терапии 4 линии при значительной опухолевой массе, что уменьшает вероятность получения эффекта от лечения.

В настоящее время уже показана эффективность различных таргетных препаратов, таких как бевацизумаб, сунитиниб, сорафениб и темзиролиму, у больных распространенным раком почки. Однако, несмотря на очевидные успехи последних, лечение больных распространенным раком почки требует поиска новых возможностей для терапии этого заболевания. Данное наблюдение делает обоснованным изучение частоты мутаций EGFR у этой категории пациентов. Если неслучайный характер подобного генетического события будет доказан, gefitinib и его аналоги могут занять определённое место в схемах терапии рака почки.

Работа выполнена при поддержке Федерального агентства по науке и инновациям (проект 02.512.11.2101),

Правительства Москвы (проект 15/08-Ген-М) и РФФИ (проекты 06-04-48139-а и 08-04-13631-офи_ц).

ЛИТЕРАТУРА

1. Cohen E.E., Lingen M.W., Martin L.E. et al. Response of some head and neck cancers to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors may be linked to mutation of ERBB2 rather than EGFR // Clin. Cancer Res. 2005. Vol. 11. P. 8105–8108.
2. Copland J.A., Marlow L.A., Williams S.F. et al. Molecular diagnosis of a BRAF papillary thyroid carcinoma with multiple chromosome abnormalities and rare adrenal and hypothalamic metastases // Thyroid. 2006. Vol. 16. P. 1293–1302.
3. Gemmill R.M., Zhou M., Costa L. et al. Synergistic growth inhibition by Iressa and Rapamycin is modulated by VHL mutations in renal cell carcinoma // Br. J. Cancer. 2005. Vol. 92. P. 2266–2277.
4. Franco-Hernandez C., Martinez-Glez V., Arjona D. et al. EGFR sequence variations and real-time quantitative polymerase chain reaction analysis of gene dosage in brain metastases of solid tumors // Cancer Genet. Cytogenet. 2007. Vol. 173. P. 63–67.
5. Little S.E., Bax D.A., Rodriguez-Pinilla M. et al. Multifaceted dysregulation of the epidermal growth factor receptor pathway in clear cell sarcoma of the kidney // Clin. Cancer Res. 2007. Vol. 13. P. 4360–4364.
6. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R. et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. P. 2129–2139.
7. Marie Y., Carpentier A.F., Omuro A.M. et al. EGFR tyrosine kinase domain mutations in human gliomas // Neurology. 2005. Vol. 64. P. 1444–1445.
8. Paez J.G., Janne P.A., Lee J.C. et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy // Science. 2004. Vol. 304. P. 1497–1500.
9. Sakaeda T., Okamura N., Gotoh A. et al. EGFR mRNA is upregulated, but somatic mutations of the gene are hardly found in renal cell carcinoma in Japanese patients // Pharm. Res. 2005. Vol. 22. P. 1757–1761.
10. Schilder R.J., Sill M.W., Chen X. et al. Phase II study of gefitinib in patients with relapsed or persistent ovarian or primary peritoneal carcinoma and evaluation of epidermal growth factor receptor mutations and immunohistochemical expression: a Gynecologic Oncology Group Study // Clin. Cancer Res. 2005. Vol. 11, № 15. P. 5539–5548.
11. Su M.C., Lien H.C., Jeng Y.M. Absence of epidermal growth factor receptor exon 18-21 mutation in hepatocellular carcinoma // Cancer Lett. 2005. Vol. 224. P. 117–121.
12. Yamaguchi H., Soda H., Kitazaki T. et al. Thymic carcinoma with epidermal growth factor receptor gene mutations // Lung Cancer. 2006. Vol. 52. P. 261–262.

Поступила 10.07.08