

Определение факторов прогноза эффективности терапии бевацизумабом у больных метастатическим почечно-клеточным раком

Б.Я. Алексеев^{1, 2}, А.С. Калпинский^{1, 2}, К.М. Ньюшко¹, А.А. Клименко³, Ю.В. Анжиганова⁴,
С.А. Варламов⁵, С.А. Бичурина⁶, Л.А. Васильев⁷, А.В. Архипов⁸,
Л.И. Гурина⁹, О.В. Леонов¹⁰

¹МНИОИ им П.А. Герцена;

²кафедра урологии с курсом онкоурологии ФПК МР РУДН, Москва,

³РНЦРР, Москва;

⁴Красноярский краевой клинический онкологический диспансер;

⁵Алтайский краевой онкологический диспансер, Барнаул;

⁶Областной клинический онкологический диспансер, Благовещенск;

⁷ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург;

⁸Архангельский областной клинический онкологический диспансер;

⁹Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток;

¹⁰Клинический онкологический диспансер, Омск

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

Введение. Разработка и внедрение в клиническую практику новых лекарственных агентов подтвердили необходимость в поиске новых факторов прогноза с целью переоценки клинических и биологических свойств опухоли и определения подгруппы больных, которые получают оптимальную пользу от проводимого лекарственного лечения. Индивидуальный подход и персонализация проводимой терапии позволят существенно повысить ее эффективность.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 34 научно-исследовательских и лечебно-профилактических учреждения онкологического и урологического профиля из 8 федеральных округов Российской Федерации. В исследование включили 145 больных метастатическим почечно-клеточным раком, получивших таргетную терапию комбинацией препаратов бевацизумаб и интерферон α (ИФН- α), у которых зарегистрировали объективный ответ (полная регрессия, частичная регрессия) или стабилизация опухолевых очагов за период лечения не менее 3 мес. Основная задача исследования – определение клинической значимости выбранных критериев (интервал от момента установления диагноза до начала лечения, статус физической активности по шкале Карновского, наличие нефрэктомии в анамнезе, локализация и количество метастатических очагов, уровень гемоглобина, нейтрофилов, тромбоцитов, кальция, щелочной фосфатазы) как предикторов эффективности терапии бевацизумабом.

Результаты. Медиана времени наблюдения составила 9 мес (интерквартильный размах (IQR) 6–13 мес). Длительность проведения лечения варьировала от 3 до 22 мес, медиана составила 9 мес (IQR 6–13 мес). Больных с прогрессированием в течение 3 мес не включали в исследование. Полный ответ зарегистрировали у 5 (3,4 %) больных, частичный ответ – у 19 (13,1 %) пациентов, стабилизацию опухолевого процесса – у 118 (81,4 %). Медиана длительности ответа на терапию комбинацией препаратов бевацизумаб и ИФН- α составила 7 мес (IQR 5–10 мес). Достоверное влияние на выживаемость без прогрессирования оказывали такие прогностические факторы, как уровень гемоглобина, нейтрофилов, возраст и время от постановки диагноза до начала терапии ($p < 0,05$). Достоверное влияние на общую выживаемость оказывало наличие в анамнезе нефрэктомии ($p < 0,05$).

Заключение. Согласно нашим данным на эффективность проводимого лечения по уровню объективного ответа на терапию влияют: наличие нефрэктомии в анамнезе, повышенный уровень нейтрофилов и щелочной фосфатазы. К факторам, влияющим на выживаемость без прогрессирования, относились уровень гемоглобина, уровень нейтрофилов, возраст и время от постановки диагноза до начала терапии.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, таргетная терапия, ингибиторы ангиогенеза, факторы прогноза, бевацизумаб, Авастин

Identification of prognostic factors of the efficiency of bevacizumab therapy in patients with metastatic renal-cell cancer

B. Ya. Alekseyev^{1,2}, A. S. Kalpinsky^{1,2}, K. M. Nyushko¹, A. A. Klimenko³, Yu. V. Anzhiganova⁴, S. A. Varlamov⁵,
S. A. Bichurina⁶, L. A. Vasilyev⁷, A. V. Arkhipov⁸, L. I. Gurina⁹, O. V. Leonov¹⁰

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute;

²Department of Urology with Course of Urologic Oncology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow;

³Russian Radiology Research Center, Moscow;

⁴Krasnoyarsk Territorial Clinical Oncology Dispensary;

⁵Altai Territorial Oncology Dispensary, Barnaul;

⁶Regional Clinical Oncology Dispensary, Blagoveshchensk;

⁷S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg;

⁸Arkhangelsk Regional Clinical Oncology Dispensary;

⁹Primorye Territorial Oncology Dispensary, Vladivostok;

¹⁰Clinical Oncology Dispensary, Omsk

Background. The design and introduction of novel medicaments into clinical practice has confirmed that it is necessary to search for new prognostic factors to re-evaluate the clinical and biological properties of a tumor and to identify a subgroup of patients who will benefit from drug treatment. An individual approach and personalization of performed therapy will be able to substantially enhance its efficiency.

Subjects and methods. Thirty-four oncology and urology research and health care institutions from 8 federal districts of the Russian Federation took part in the investigation. It enrolled 145 metastatic renal-cell cancer patients who had received targeted therapy with a combination of bevacizumab and interferon- α (IFN- α), in whom an objective response (complete or partial regression) or stabilization of tumor foci was recorded during at least 3-month treatment. The main task of the investigation was to estimate the clinical importance of chosen criteria (an interval from the diagnosis to start of treatment; physical activity according to the Karnofsky scale; a history of nephrectomy; the site and number of metastatic foci; the levels of hemoglobin, neutrophils, platelets, calcium, and alkaline phosphatase) as predictors for the efficiency of bevacizumab therapy.

Results. The median follow-up was 9 months (interquartile range (IQR) 6–13 months). The duration of treatment varied between 3 to 22 months; the median was 9 months (IQR 6–13 months). Patients with 3-month progression were excluded from the investigation. A complete and partial responses were recorded in 5 (3.4 %) and 19 (13.1 %) patients, respectively; the tumor process was stabilized in 118 (81.4 %) patients. The median duration of response to therapy with a combination of bevacizumab and IFN- α was 7 months (IQR 5–10 months). The progression-free survival was significantly influenced by prognostic factors, such as hemoglobin and neutrophil levels, age, and time from the diagnosis to starting therapy ($p < 0.05$). A history of nephrectomy had a significant impact on overall survival ($p < 0.05$).

Conclusion. Our findings suggest that a history of nephrectomy and elevated neutrophil and alkaline phosphatase levels affect the efficiency of performed treatment in terms of an objective response to therapy. The factors influencing progression-free survival included the levels of hemoglobin and neutrophils, age, and time to diagnosis to start therapy.

Key words: metastatic renal-cell cancer, targeted therapy, angiogenesis inhibitors, prognostic factors, bevacizumab, Avastin

Введение

Заболеваемость почечно-клеточным раком (ПКР) возрастает, в связи с чем ПКР является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии. В США в период с 1983 по 2002 г. заболеваемость ПКР возросла с 7,1 до 10,8 случая на 100 тыс. населения, в то время как специфическая и общая смертность увеличилась с 1,2 до 3,2 и с 1,5 до 6,5 на 100 тыс. населения соответственно [1].

В России в 2011 г. выявлено 19 тыс. 657 больных со злокачественными новообразованиями почки. По темпам прироста онкологической заболеваемости за период с 2001 по 2011 г. ПКР устойчиво занимает одно из ведущих мест (31,81 %). Стандартизованный показатель заболеваемости населения России злокачественными опухолями почки составил 9,06 на 100 тыс. населения [2].

Несмотря на улучшение методов диагностики данной патологии, высокую частоту (40–60 %) локализованного ПКР, у 25–30 % больных ПКР при первичном обследовании выявляют местно-распространенный

и метастатический ПКР (мПКР) с отдаленными и/или регионарными метастазами. У 20–40 % больных ПКР после радикально проведенного хирургического лечения впоследствии выявляют метастазы [3, 4].

Таким образом, заболеваемость распространенными формами ПКР и смертность от ПКР в России остаются высокими. Так, в 2011 г. в России зарегистрирован 8561 случай смерти от ПКР, что составило 2,96 % в структуре смертности от злокачественных новообразований. Стандартизованный показатель смертности населения России от злокачественных опухолей почки составил 3,59 на 100 тыс. населения [2].

Безусловно, увеличение числа больных ПКР связано в первую очередь с улучшением выявляемости данного заболевания на ранних стадиях вследствие более широкого внедрения в рутинную клиническую практику методов лучевой диагностики. В то же время смертность от ПКР также увеличивается, но более медленными темпами, что, вероятно, свидетельствует о недостаточно эффективных подходах к лечению данной патологии.

Разработка и внедрение в клиническую практику таргетных препаратов позволили существенно улучшить результаты лекарственного лечения больных мПКР. На сегодняшний день имеется обширный перечень таргетных препаратов, воздействующих на различные мишени клеточного метаболизма и обладающих различной эффективностью в подгруппах больных мПКР. В связи с этим поиск и изучение новых прогностических факторов, оказывающих влияние на показатели выживаемости больных мПКР, крайне актуальны [5].

R.J. Motzer и соавт. на основании анализа данных 463 больных мПКР, получавших цитокиновую терапию интерфероном α (ИФН- α), идентифицировали 5 наиболее значимых прогностических факторов, определяющих прогноз заболевания и влияющих на выживаемость больных мПКР. Данными факторами являются уровень гемоглобина, время от установления диагноза до начала системной терапии, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), соматический статус по шкале Карновского и уровень кальция, скорректированный по уровню альбумина. Данные факторы риска позволили выделить 3 основные группы риска (благоприятный, промежуточный, неблагоприятный). Согласно полученным данным, медиана выживаемости больных различалась в зависимости от группы прогноза и составила 30 мес в группе больных мПКР благоприятного прогноза, 14 мес – в группе промежуточного прогноза и 5 мес – в группе неблагоприятного прогноза. Предложенная модель получила широкое распространение в клинической практике [6].

Тем не менее разработка и внедрение в клиническую практику новых лекарственных агентов как следствие наступившей эры таргетной терапии продемонстрировали необходимость в поиске новых факторов прогноза с целью переоценки клинических и биологических свойств опухоли и определения подгруппы больных, которые получают оптимальную пользу от проводимого лекарственного лечения, поскольку индивидуальный подход и персонализация проводимой терапии позволят существенно повысить ее эффективность.

Комплексное решение данных вопросов требует анализа большого количества клинических наблюдений и невозможно в условиях одной, даже крупной, клиники. В связи с этим в 2012 г. инициировано проведение многоцентрового исследования, посвященного изучению факторов прогноза и эффективности таргетной терапии.

Материалы и методы

В данном исследовании приняли участие 34 научно-исследовательских и лечебно-профилактических учреждения онкологического и урологического профиля из 8 федеральных округов Российской Федерации. В единую базу данных включали сведения о больных мПКР, которые проходили обследование

и лечение, а также наблюдались в клиниках, принимающих участие в проекте, в период с января 2012 по июль 2013 г. В исследование включили 145 больных мПКР, получивших таргетную терапию комбинацией препаратов бевацизумаб и ИФН- α , у которых зарегистрировали объективный ответ (полная регрессия, частичная регрессия) или стабилизацию опухолевых очагов за период лечения не менее 3 мес.

Основной задачей исследования было определение клинической значимости выбранных критериев как предикторов эффективности терапии бевацизумабом. Анализировали следующие критерии: интервал от момента установления диагноза до начала лечения, статус физической активности по шкале Карновского, наличие нефрэктомии в анамнезе, локализация и количество метастатических очагов, уровень гемоглобина, нейтрофилов, тромбоцитов, кальция, щелочной фосфатазы (ЩФ).

В исследование включили больных с благоприятным и умеренным прогнозом по шкале Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). Из 145 включенных в исследование больных мПКР – 90 (62 %) мужчин и 55 (48 %) женщин, соотношение 1,6:1, что соответствует общемировому соотношению (табл. 1). Средний возраст больных в исследуемой группе составил $57,4 \pm 9,7$ (32–82) года. Средняя величина массы тела больных составила $76,4 \pm 15,7$ (39–176) кг. Нефрэктомия в анамнезе зарегистрирована у 133 (91,7 %) больных. У большинства пациентов, принимавших участие в исследовании, выявляли метастазы в 1 и 2 органах – 74 (51 %) и 41 (28,3 %) больной соответственно. Преимущественно больные имели хороший соматический статус по шкале Карновского: 90–100 баллов – у 82 (56,6 %) пациентов. Время от постановки первичного диагноза до прогрессирования опухолевого процесса варьировало от 1 до 192 мес, медиана составила 19 мес; интерквартильный размах (IQR) 12–36 мес. Медиана времени от постановки диагноза до начала таргетной терапии составила 6 мес (IQR 2–23 мес). Доза вводимого бевацизумаба варьировала от 5 до 15 мг/кг 1 раз в 2 нед, средняя доза составила $9,8 \pm 1,16$ мг/кг. Медиана времени наблюдения составила 9 мес (IQR 6–13 мес).

Оценку измеряемых и неизмеряемых очагов проводили на основании компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза. Больным с метастазами в кости проводили контрольную остеосцинтиграфию. Для оценки ответа на лечение использовали критерии RECIST 1.1 (RECIST – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Для статистической обработки данных применяли программу Statistica 8. При описании исследуемых параметров использовали минимальные и максимальные значения признака, среднее значение, стандартное от-

Таблица 1. Характеристика больных

Показатель	Значение
Пол, n (%):	
муж.	90 (62)
жен.	55 (48)
Средний возраст (мин–макс), лет	57,4 ± 9,7 (32–82)
Средняя масса тела (мин–макс), кг	76,4 ± 15,7 (39–176)
Нефрэктомия в анамнезе, n (%):	
есть	133 (91,7)
нет	12 (8,3)
Количество органов с метастазами, n (%):	
1	74 (51)
2	41 (28,3)
3	20 (13,8)
4	7 (4,8)
5	3 (2,1)
Метастазы, n (%):	
в кости	28 (19,3)
в легкие	106 (73,1)
в печень	31 (21,4)
в нергические лимфатические узлы	34 (23,4)
в контралатеральный надпочечник	12 (8,3)
в другие органы	35 (24,1)
Статус по шкале Карновского, n (%):	
100	31 (21,4)
90	51 (35,2)
80	41 (28,3)
70	14 (9,6)
60–50	8 (5,5)
Медиана времени от постановки диагноза до прогрессирования (IQR), мес	19 (12–36)
Медиана времени от постановки диагноза до начала терапии (IQR), мес	6 (2–23)
Медиана времени наблюдения (IQR), мес	9 (6–13)

клонение среднего, при распределении, отличающемся от нормального, – медиану и IQR (25-й и 75-й проценты) признака. Для оценки взаимосвязи 2 признаков проводили корреляционный анализ по Спирмену или строили таблицы сопряженности (метод χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера). При анализе выживаемости больных применяли метод множительных оценок Каплана–Майера. Для изучения влияния 1 фактора на выживаемость больных использовали log-rank-тест. Влияние нескольких факторов на выживаемость больных оценивали с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса.

Результаты

Длительность проведения лечения варьировала от 3 до 22 мес, медиана составила 9 мес (IQR 6–13 мес).

Согласно проведенной оценке и с учетом исключения пациентов, у которых прогрессия отмечена в течение 3 мес, полный ответ зарегистрировали у 5 (3,4 %) больных, частичный ответ – у 19 (13,1 %), стабилизацию опухолевого процесса – у 118 (81,4 %) (табл. 2). Длительность ответа на терапию комбинацией бевацизумаба и ИФН- α варьировала от 1 до 18 мес, медиана составила 7 мес (IQR 5–10 мес).

Таблица 2. Оценка ответа на терапию комбинацией бевацизумаба и ИФН- α

Ответ	n	%
Полный	5	3,4
Частичный	19	13,1
Стабилизация	118	81,4
Нет данных	3	2,1

Учитывая небольшое число больных в группе полного ответа на терапию, в сравнительный анализ включали только пациентов с частичным ответом и стабилизацией опухолевого процесса. При оценке влияния прогностических факторов на эффективность проводимого лечения (по объективному ответу на терапию) достоверную корреляцию из всех изучаемых признаков выявили только у больных с наличием нефрэктомии в анамнезе, также длительность терапии > 6 мес была ассоциирована с лучшим ответом на терапию комбинацией бевацизумаба и ИФН- α ($p < 0,05$). Из лабораторных показателей достоверную корреляцию объективного ответа выявили с уровнем нейтрофилов ($R = 0,24$; $p = 0,004$) и ЩФ ($R = 0,28$; $p = 0,001$) (табл. 3). Такие факторы, как возраст, количество органов с метастазами и органопринадлежность метастазов, статус по шкале Карновского, время от постановки диагноза до начала терапии, а также уровень гемоглобина, тромбоцитов и кальция, не коррелировали с вероятностью частичного ответа или стабилизацией опухолевого процесса ($p > 0,05$).

Для анализа зависимости изучаемых характеристик от варианта ответа на терапию проводили анализ с помощью таблиц сопряженности с применением метода χ^2 после разделения количественных признаков на группы с различными пороговыми значениями (табл. 4). В результате проведенного анализа выявлено, что объективный ответ был лучше у больных, уровень нейтрофилов у которых был выше $6 \times 10^9/\text{л}$, а уровень ЩФ > 100 Ед/л ($p < 0,05$), а также у больных с наличием нефрэктомии в анамнезе. Кроме того, отмечено, что у больных старше 60 лет выявлена тенденция к лучшему объективному ответу на терапию ($p = 0,06$).

Таблица 3. Оценка корреляции прогностических факторов с ответом в группах частичной регрессии и стабилизации опухолевого процесса

Показатель	Частичный ответ	Стабилизация	p (метод Спирмена)
Средний возраст (мин–макс), лет	58,6 ± 10,3 (38–75)	56,8 ± 9,7 (32–82)	0,45
Средний уровень гемоглобина (мин–макс), г/л	128,9 ± 22,1 (95–166)	122,1 ± 19,1 (84–168)	0,23
Содержание нейтрофилов, медиана (IQR), 10 ⁹ /л	4,9 (3,9–6,6)	3,9 (3,1–5,2)	0,004
Средний уровень тромбоцитов (мин–макс), 10 ⁹ /л	237,9 ± 90,9 (153–521)	231,4 ± 61,9 (91–456)	0,64
Средний уровень кальция (мин–макс), ммоль/л	2,4 ± 1,1 (1,3–6,7)	2,2 ± 0,3 (1,25–3,6)	0,86
Средний уровень ЩФ (мин–макс), Ед/л	231,9 ± 120,2 (50–600)	151,4 ± 101,8 (37–560)	0,001
Медиана времени от постановки диагноза до прогрессирования (IQR), мес	14 (2–14)	21 (12–52)	0,09
Медиана времени от постановки диагноза до начала терапии (IQR), мес	5,5 (2–27)	7 (2–22,5)	0,80
Медиана времени наблюдения (IQR), мес	9 (6–11)	9 (6–14)	0,62

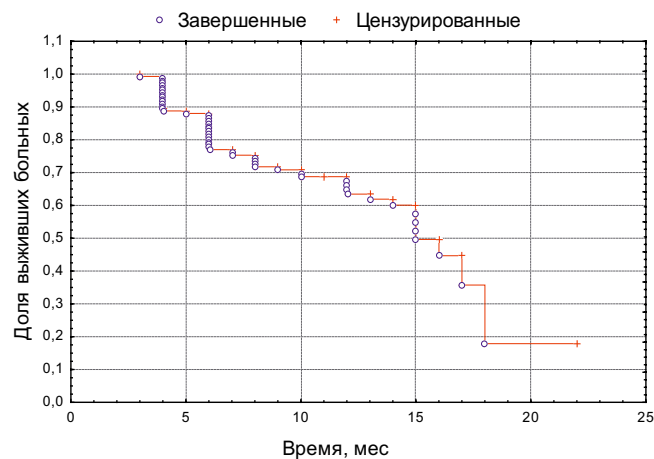
На момент проведения промежуточного анализа данных 77 (53,1 %) больных продолжают терапию комбинацией бевацизумаба и ИФН- α , а 68 (46,9 %) пациентов исключены из исследования по разным причинам (табл. 5). Наибольшее число больных прекратили терапию по причине зарегистрированного прогрессирования на фоне лечения – 51 (35,1 %) больной, из-за отсутствия препаратов – 8 (5,5 %), вследствие развившихся серьезных побочных эффектов – 3 (2,1 %), у 2 (1,4 %) больных лечение прекратили после выполнения метастазэктомии и у 1 (0,7 %) больного – после достижения частичного ответа; 3 (2,1 %) пациента умерли в период лечения. К серьезным побочным эффектам, послужившим причиной прекращения терапии, относили: кишечное кровотечение – у 1 (0,7 %) больного и носовые кровотечения – у 2 (1,4 %) пациентов. Из 3 больных, умерших на фоне терапии комбинацией бевацизумаба и ИФН- α , у 1 (0,7 %) диагностировали тромбоэмболию легочной артерии, у 2 (1,4 %) причина смерти не связана с прогрессированием основного заболевания или осложнениями терапии.

Период наблюдения в исследовании варьировал от 3 до 22 мес, медиана составила 9 мес (IQR 6–13 мес). За время наблюдения прогрессирование зарегистрировали у 53 (36,5 %) больных. Умерли 10 (6,9 %) пациентов, из них 3 (2,1 %) – в процессе лечения, 7 (4,8 %) – в период наблюдения после окончания лечения по причине прогрессирования. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 9 мес (IQR 6–13 мес; 95 % ДИ 8,7–10,1), а доля больных без прогрессирования опухолевого процесса через 12 мес лечения составила 63,4 % (см. рисунок). При проведении многофакторного регрессионного анализа по Коксу выявлено достоверное влияние на ВБП таких прогностических факторов, как уровень гемогло-

бина, нейтрофилов, возраст и время от постановки диагноза до начала терапии ($p < 0,05$). Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 9 мес (IQR 6–13 мес; 95 % ДИ 8,8–10,3) причем в течение 10 мес наблюдения остались живы 90,6 % больных. При проведении регрессионного анализа по Коксу выявлено достоверное влияние на ОВ больных такого фактора, как наличие в анамнезе нефрэктомии ($p < 0,05$). Медиана опухолеспецифической выживаемости составила 9 мес (IQR 6–13 мес; 95 % ДИ 8,8–10,3), причем в течение 10 мес наблюдения остались живы 93,4 % больных. В связи с небольшим количеством завершенных случаев проведение анализа влияния прогностических факторов на опухолеспецифическую выживаемость невозможно.

Обсуждение

В литературе широко обсуждается проблема оценки и выявления новых прогностических факторов,



Выживаемость без прогрессирования

Таблица 4. Оценка влияния прогностических факторов на ответ в группах частичной регрессии и стабилизации опухолевого процесса

Характеристика	Частичный ответ, n (%)	Стабилизация, n (%)	p (метод χ^2)
Возраст, лет			
< 50	6 (31,6)	25 (21,2)	0,06
50–60	3 (15,8)	50 (42,4)	
> 60	10 (52,6)	43 (36,4)	
Нефрэктомия в анамнезе:			
есть	15 (79)	110 (93,2)	0,04
нет	4 (21)	8 (6,8)	
Количество органов с метастазами:			
1	6 (31,6)	63 (53,4)	0,15
2	6 (31,6)	32 (27,1)	
≥ 3	7 (36,8)	23 (19,5)	
Метастазы в кости	5 (26,3)	22 (18,6)	0,45
Метастазы в легкое	15 (83,3)	85 (72)	0,30
Метастазы в печень	7 (36,8)	23 (19,5)	0,10
Метастазы в нергические лимфатические узлы	6 (31,6)	27 (22,9)	0,41
Метастазы в контралатеральный надпочечник	2 (10,5)	10 (8,5)	0,77
Статус по шкале Карновского:			
90–100	11 (57,9%)	65 (55,1%)	0,67
80	4 (21,05%)	35 (29,7%)	
50–70	4 (21,05%)	18 (15,2%)	
Время от постановки диагноза до начала терапии, мес:			
< 24	13 (72,2)	92 (79,3)	0,49
> 24	5 (27,8)	24 (20,7)	
Гемоглобин, г/л:			
< 110	5 (26,3)	39 (33,05)	0,28
110–130	4 (21)	39 (33,05)	
> 130	10 (52,7)	40 (33,9)	
Нейтрофилы, 10^9 /л:			
< 6	12 (63,2)	101 (85,6)	0,03
> 6	7 (36,8)	17 (14,4)	
Тромбоциты, 10^9 /л:			
< 180	4 (21)	21 (17,8)	0,70
180–300	12 (63,2)	85 (72)	
> 300	3 (15,8)	12 (10,2)	
Кальций, ммоль/л:			
< 2	5 (27,8)	17 (15,8)	0,45
2–2,5	11 (61,1)	75 (69,4)	
> 2,5	2 (11,1)	16 (14,8)	
ЩФ, Ед/л:			
< 100	2 (11,1)	44 (40,4)	0,03
100–300	14 (77,8)	54 (49,5)	
> 300	2 (11,1)	11 (10,1)	

Таблица 5. Причины прекращения терапии

Причина	n	%
Прогрессирование	51	35,1
Смерть	3	2,1
Отсутствие препарата	8	5,5
Побочные эффекты	3	2,1
Отмена препарата после достижения частичного ответа	1	0,7
Отмена после метастазэктомии	2	1,4
Продолжают терапию	77	53,1

способных предсказать эффективность таргетной терапии. R.J. Motzer и соавт. провели ретроспективный анализ 11 прогностических клинических критериев и разработали номограмму для оценки 12-месячной ВБП. У 375 больных мПКР, принимавших сунитиниб, изучали уровень скорректированного кальция сыворотки, количество метастазов, уровень гемоглобина, наличие предшествующей нефрэктомии, присутствие метастазов в легких и печени, тромбоцитоз, функциональный статус по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), время от постановки диагноза до лечения и уровни ЩФ и ЛДГ в сыворотке. Индекс конкордантности разработанной номограммы составил 0,633 [7].

В недавно опубликованных данных крупного анализа представлены объединенные сведения об эффективности по результатам 4 проспективных клинических испытаний с участием 544 пациентов и о безопасности по данным исследований с участием 4917 пациентов с мПКР, в которых выявлена корреляция между систолической и диастолической гипертензией и ОВ и ВБП [8].

Исследователи во главе с P.I. Karakiewicz разработали номограммы, позволяющие прогнозировать 6-, 12-, 18- и 24-месячную выживаемость больных мПКР, получавших комбинацию бевацизумаба и ИФН- α в качестве первой линии таргетной терапии, аналогично вышеупомянутым номограммам, разработанным R.J. Motzer и соавт. для больных, принимавших сунитиниб [7]. Предсказательную точность полученных номограмм сравнили с прогностическими критериями R.J. Motzer и соисследователей. В анализе использовали данные 628 пациентов. В регрессионный анализ по Коксу включили такие параметры, как пол, раса, возраст, рост, масса тела; табакокурение в анамнезе, исследуемый регион, гистологический подтип, количество метастатических очагов, метастазы в печень, легкие или кости, функциональный статус по шкале Карновского, уровень альбумина, ЩФ, креатинина,

лейкоцитов, гемоглобина, тромбоцитов, ЛДГ, скорректированного кальция сыворотки, времени от первичного диагноза до прогрессирования и терапии.

Согласно полученным результатам наибольшее прогностическое значение имели следующие факторы: возраст, функциональный статус по шкале Карновского, время от постановки первичного диагноза до терапии, а также уровень сывороточного альбумина и ЩФ. Эти 5 переменных включили в номограмму.

Предсказательная точность разработанной номограммы составила 72,8; 75,0; 72,8 и 70,8 % для 6, 12, 18 и 24 мес соответственно, тогда как точность «классических» критериев R.J. Motzer составила 63,7; 61,8; 58,6 и 51,8 % для 6, 12, 18 и 24 мес соответственно. Более того, индекс конкордантности для полученной модели оказался лучше, чем таковой для разработанной ранее номограммы для оценки эффективности лечения сунитинибом. Полученные номограммы целесообразно применять для идентификации больных, у которых эффективность лечения этими препаратами будет невысокой, что позволит начать лечение с другого, заведомо более эффективного препарата [9].

Кроме того, исследуется ряд патоморфологических факторов прогноза. Некоторыми исследованиями продемонстрирована их прогностическая ценность, в том числе у пациентов, получавших терапию бевацизумабом и другими таргетными препаратами. Актуальность поиска новых клиничко-лабораторных, генетических, молекулярно-биологических и патоморфологических

факторов прогноза неоспорима, поскольку более точное понимание механизмов, лежащих в основе формирования лекарственной устойчивости опухоли к проводимой терапии, а также характеризующих длительность ответа на лечение, позволит подобрать наиболее рациональную терапевтическую концепцию для каждого конкретного пациента [10].

Заключение

В представленной работе продемонстрирована и подтверждена целесообразность применения широкой панели клиничко-лабораторных прогностических факторов, способных предсказать эффективность таргетной терапии. Результаты нашего исследования в большой степени согласуются с данными литературы. Согласно нашим данным, на эффективность проводимого лечения по уровню объективного ответа на терапию влияют: наличие нефрэктомии в анамнезе, повышенный уровень нейтрофилов и ЩФ. К факторам, влияющим на ВБП, можно отнести уровень гемоглобина, уровень нейтрофилов, возраст и время от постановки диагноза до начала терапии. Внедрение в клиническую практику прогностических моделей позволяет определить подгруппу больных, которые могут получить оптимальную пользу от проводимой таргетной терапии мПКР, поскольку индивидуальный подход и персонализация проводимой терапии позволяют существенно повысить ее эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hollingsworth J.M., Miller D.C., Daignault S., Hollenbeck B.K. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1331–4.
2. Злокачественные новообразования в России в 2011 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013.
3. Keane T., Gillatt D., Evans C.P., Tubaro A. Current and future trends in treatment of renal cancer. *Eur Urol* 2007;Suppl 6:374–84.
4. Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R. et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071–6.
5. Di Lorenzo G., Autorino R., Sternberg C.N. Metastatic renal cell carcinoma: recent advances in the targeted therapy era. *Eur Urol* 2009;56:959–71.
6. Motzer R.J., Bacik 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;20:289–6.
7. Motzer R.J., Bukowski R.M., Figlin R.A. et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2008;113:1552–8.
8. Rini B.I., Cohen D.P., Lu D. et al. Hypertension (HTN) as a biomarker of efficacy in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:763–73.
9. Karakiewicz P.I., Sun M., Bellmunt J. et al. Prediction of progression-free survival rates after bevacizumab plus interferon versus interferon alone in patients with metastatic renal cell carcinoma: comparison of a nomogram to the motzer criteria. *Eur Urol* 2011;60:48–56.
10. Ficarra V., Brunelli M., Cheng L. et al. Prognostic and therapeutic impact of the histopathologic definition of parenchymal epithelial renal tumors. *Eur Urol* 2010;58:655–68.