



(51) МПК

A61K 31/436 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/436 (2020.01); A61K 39/395 (2020.01); A61P 35/00 (2020.01); G01N 33/53 (2020.01); G01N 33/574 (2020.01)

(21)(22) Заявка: 2019132017, 09.10.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
09.10.2019

Дата регистрации:
02.03.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 09.10.2019

(45) Опубликовано: 02.03.2020 Бюл. № 7

Адрес для переписки:

197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул.
Ленинградская, 70, ФГБУ "РНЦРХТ" им.
академика А.М. Гранова" Минздрава России,
Попова Алена Александровна

(72) Автор(ы):

Молчанов Олег Евгеньевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
"РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
РАДИОЛОГИИ И ХИРУРГИЧЕСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ ИМЕНИ АКАДЕМИКА
А.М. ГРАНОВА" МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ/ФГБУ "РНЦРХТ им.
академика А.М. Гранова" Минздрава России
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2403056 C1, 10.11.2010. WO
2017176925 A1, 12.10.2017. WOLF B et al. Serum
cytokine profile in metastatic renal cell carcinoma
(RCC) patients undergoing immunotherapy //
Journal of Clinical Oncology 26. - 2008. - N.15. -
p.16061. KOWALSKA M et al. Discriminant
analysis involving serum cytokine levels and
prediction of the response to therapy of (см.
прод.)

(54) Способ лечения диссеминированного почечно-клеточного рака

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к онкологии, и предназначено для лечения почечно-клеточного рака. Больному внутривенно капельно вводят препарат Ниволумаб в дозе 3 мг/кг массы один раз в две недели. Каждые 8 недель проводят компьютерно-томографическое исследование. При наличии рентгенологических признаков прогрессирования заболевания определяют уровни спонтанной продукции IL-10 (X1), индуцированной продукции IL-8 (X2), спонтанной продукции IL-4 (X3), индуцированной продукции TNF-α (X4) и абсолютную концентрацию натуральных

киллеров с рецепторами Т-лимфоцитов (CD3+ CD16+56+, X5). По полученным значениям рассчитывают дискриминантные функции F1 и F2. При F1>F2 у больного устанавливают псевдопрогрессирование и продолжают лечение в прежнем режиме, а при F2>F1 – лечение осуществляют препаратом Эверолимус, который вводят в дозе 10 мг в сутки перорально в виде восьминедельных циклов до прогрессирования. Изобретение позволяет улучшить показатели выживаемости больных почечно-клеточным раком. 12 табл., 2 пр.

R U 2 7 1 5 5 6 7 C 1

R U 2 7 1 5 5 6 7 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/436 (2006.01)*A61K 39/395* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)*G01N 33/53* (2006.01)*G01N 33/574* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/436 (2020.01); *A61K 39/395* (2020.01); *A61P 35/00* (2020.01); *G01N 33/53* (2020.01); *G01N 33/574* (2020.01)

(21)(22) Application: **2019132017, 09.10.2019**

(24) Effective date for property rights:
09.10.2019

Registration date:
02.03.2020

Priority:

(22) Date of filing: **09.10.2019**(45) Date of publication: **02.03.2020** Bull. № 7

Mail address:

**197758, Sankt-Peterburg, p. Pesochnyj, ul.
Leningradskaya, 70, FGBU "RNTSRKHT" im.
akademika A.M. Granova" Minzdrava Rossii,
Popova Alena Aleksandrovna**

(72) Inventor(s):

Molchanov Oleg Evgenevich (RU)

(73) Proprietor(s):

**FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE
BYUDZHETNOE UCHREZHDENIE
"ROSSIJSKIJ NAUCHNYJ TSENTR
RADIOLOGII I KHIRURGICHESKIKH
TEKHNologii IMENI AKADEMIKA A.M.
GRANOVA" MINISTERSTVA
ZDRAVOOKHRANENIYA ROSSIJSKOJ
FEDERATSII/FGBU "RNTSRKHT" im.
akademika A.M. Granova" Minzdrava Rossii
(RU)**

(54) **METHOD OF TREATING DISSEMINATED RENAL CELL CARCINOMA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to oncology, and aims at treating renal cell carcinoma. Nivolumab is administered intravenously drop-by-drop into the preparation in dose of 3 mg/kg of body once every two weeks. Computed tomography is performed every 8 weeks. If observing X-ray signs of disease progression, the levels of spontaneous production of IL-10 (X1), induced production of IL-8 (X2), spontaneous production of IL-4 (X3), induced production of TNF- α (X4) and absolute concentration

of natural killers with T-lymphocyte receptors (CD3+ CD16+56+, X5). Discriminant functions F1 and F2 are calculated from obtained values. If F1>F2, pseudo-progression is established in the patient and treatment is continued in the previous mode, and if F2>F1 – treatment is carried out with the preparation Everolimus, which is administered in dose of 10 mg per day orally in form of eight-week cycles until progressing.

EFFECT: invention enables improving survival rates in patients with renal cell carcinoma.

1 cl, 12 tbl, 2 ex

Изобретение относится к медицине, точнее, к онкологии, и может найти применение при лечении злокачественных новообразований.

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет, по данным различных авторов, 2-4% от всех опухолей взрослых. Ежегодно в мире выявляется 338000 новых случаев, и 114000 больных умирает от этого заболевания. 70-85% опухолей имеют гистологическую структуру светлоклеточного рака. У 30% больных при первичном обращении выявляются отдаленные метастазы. Еще у 30% они возникают в течение первого года после радикальной операции. Метастазы являются причиной смерти в 40% случаев. В общей популяции больных почечно-клеточным раком пятилетняя выживаемость у больных с местно-распространенными формами составляет в среднем 67%, а при наличии отдаленных метастазов - 12%. В специализированных центрах, где есть возможность использовать все доступные варианты хирургического и лекарственного лечения, а также очень четко выдерживаются интервалы инструментальной оценки эффективности, этот показатель достигает 23%.

В настоящее время для лечения больных ПКР используются различные варианты хирургического лечения, лучевая, лекарственная и клеточная терапия.

Основу лечения больных с локальными и местно-распространенными формами опухолей составляют различные варианты хирургического вмешательства, включая открытые и эндоскопические операции, интервенционно-радиологические процедуры, локальную гипертермию и криоабляцию. Лекарственная терапия используется лишь как вспомогательный метод при наличии противопоказаний к оперативному лечению.

У больных с диссеминированными формами хирургический метод лечения имеет значение лишь как способ циторедукции для повышения вероятности достижения клинического эффекта при использовании таргетной и иммунотерапии. Оперативные вмешательства используются также для купирования угрожающих жизни осложнений, возникающих вследствие роста опухолевой массы.

В настоящее время известны следующие методы патогенетического лечения больных с диссеминированным ПКР:

1. Таргетная терапия.

- 1.1. Ингибиторы тирозин-киназ (Сунитиниб, Сорафениб, Пазопаниб).

- 1.2. Ингибиторы mTOR (Темсиrolimus, Эверолимус).

- 1.3. Ингибиторы ангиогенеза (Бевацизумаб).

2. Иммунотерапия.

- 2.1. Блокаторы ко-ингибирующих молекул (Ниволумаб).

- 2.2. Цитокины (IL-2, IFN- α).

- 2.3. Клеточная терапия.

- 2.4. Вакциноterapia.

Современная стратегия лечения больных диссеминированным ПКР включает последовательное применение нескольких линий препаратов. В первой линии используют те из них, которые продемонстрировали высокую эффективность ранее не леченых больных, во второй - средства, оказавшиеся более эффективными по сравнению с аналогами у ранее леченых больных. Начиная с третьей линии четких указаний по выбору препарата нет. Здесь применяются либо ранее не использованные, либо находящиеся на разных фазах клинических испытаний препараты. Выбор тактики в этом случае полностью определяется лечащим врачом исходя из клинической ситуации. При этом основной принцип заключается в использовании препарата с другим механизмом действия при смене линии терапии.

Дизайн клинических испытаний, определяющих использование препарата в той или

иной линии, обязательно включает рандомизацию по прогнозу и гистологическому типу опухоли. Для оценки прогноза у больных диссеминированным ПКР в большинстве исследований используется шкала, разработанная Motzer R.J. с соавторами в 1999 году (шкала MSKCC - Memorial Sloan-Kettering Cancer Center). Она включает 5 параметров:

5 лактат-дегидрогеназа, гемоглобин, скорректированный кальций, статус по Карновскому, предшествующая нефрэктомия. Благоприятный прогноз определяется отсутствием факторов риска, 1-2 фактора - промежуточный прогноз, 3 и более - неблагоприятный. Все прогностические системы, включая MSKCC, созданы для светлоклеточного рака, который, по данным разных авторов, составляет от 60% до 90% опухолей почек. Для

10 других гистологических вариантов (папиллярная карцинома (7%-14%), хромофобная (6%-11%), онкоцитома (7%-10%), опухоль собирательных трубочек (<1%)) прогностические факторы не изучены.

Большинство профессиональных ассоциаций к первой линии относят ингибиторы тирозин-киназ (Сунитиниб, Сорафениб, Пазопаниб), ингибитор ангиогенеза

15 (Бевацизумаб) в сочетании с интерфероном- α и ингибитор mTOR (Темсиrolimus).

Сунитиниб проходил клинические испытания у больных со светлоклеточным раком с благоприятным и промежуточным прогнозом. В рамках III фазы в группе из 375 больных медиана времени до прогрессирования составила 11 мес., в группе сравнения (IFN- α) - 5 мес. (N. Engl. J. Med. 2007; 356:115-124).

20 Сорафениб проходил клинические испытания у больных со светлоклеточным раком с благоприятным и промежуточным прогнозом. В рамках III фазы в группе из 451 больного медиана времени до прогрессирования составила 5,5 мес., в группе сравнения (плацебо) - 2,8 мес. (J. Clin. Oncol. 2009; 27 (20):3312-3318).

Пазопаниб - ингибитор тирозин-киназ второй генерации, также продемонстрировал

25 улучшение отдаленных результатов лечения при сравнении с плацебо, уступая при этом Сунитинибу. При сравнении с плацебо у больных со светлоклеточным раком (благоприятный и промежуточный прогноз) в группе из 153 больных медиана времени до прогрессирования составила 11,1 мес., в группе плацебо - 2,8 мес. При сравнении с Сунитинибом медиана времени до прогрессирования составила 8,5 мес., а в группе

30 сравнения - 9,5 мес. (Eur. J. Cancer. 2013; 49 (6): 1287-1296. N. Engl. J. Med. 2013; 369 (8): 722-731).

Темсиrolimus – ингибитор mTOR первого поколения. mTOR –компонент универсального внутриклеточного сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, регулирующего процессы пролиферации, апоптоза и метаболизм. Темсиrolimus проходил клинические

35 испытания у больных с неблагоприятным прогнозом. В рамках III фазы в группе из 209 больных медиана времени до прогрессирования составила 3,8 мес., в группе сравнения (IFN- α) - 1,9 мес. (N. Engl. J. Med. 2007; 356 (22):2271-2281).

Бевацизумаб продемонстрировал свою эффективность в комбинации с IFN- α . В рамках III фазы в группе из 369 больных медиана времени до прогрессирования

40 составила 8,5 мес., в группе сравнения (IFN- α плюс плацебо) - 5,2 мес. (J. Clin. Oncol. 2010; 28 (13):2137-2143).

Во второй линии лечения в большинстве стран профессиональными ассоциациями рекомендовано использовать два ингибитора тирозин-киназ: Кабозантиниб и Ленватиниб; ингибитор mTOR Эверолимус и блокатор ко-ингибирующих молекул

45 Ниволумаб.

Эверолимус - ингибитор mTOR второго поколения. Исторически он был первым препаратом, применяемым во второй линии. В большинстве исследований он в настоящее время используется как препарат сравнения. В рамках III фазы в группе из

272 больных медиана времени до прогрессирования составила 4,6 мес., медиана общей выживаемости - 14,8 мес. В группе сравнения (плацебо) - 1,8 и 14,4 мес. соответственно (Cancer. 2010; 116:4256-4265).

5 Кабозантиниб - ингибитор тирозин-киназ второй генерации. В рамках III фазы в группе из 330 больных медиана времени до прогрессирования составила 7,4 мес., в группе сравнения (Эверолимус) - 5,1 мес. (Lancet. Oncol. 2016; 17:917-927).

Эффективность комбинации Ленватиниб + Эверолимус была оценена в исследовании E7080-G000-205 (II фаза). Частота объективного ответа (сумма полных и частичных ответов на лечение) составила 35% для комбинации, 0% для Эверолимуса и 39% для
10 Ленватиниба. Медиана времени до прогрессирования - 12,8 мес., 5,6 мес. и 9,0 мес. соответственно (Lancet. Oncol. 2015; 16:1473-1482).

Ниволумаб - первый представитель нового класса препаратов (блокаторы ко-ингибирующих молекул, ингибиторы чекпойнтов), механизм действия которых связан с нарушением взаимодействия между ко-ингибирующей молекулой и ее лигандом (PD-
15 1/PD-L1). В настоящее время Ниволумаб является единственным препаратом в своем классе, который успешно прошел III фазу клинических испытаний у больных с местнораспространенным и диссеминированным почечно-клеточным раком. В исследовании ChekMate 025 (N. Engl. J. Med. 2015; 373:1803-1813), где сравнивалась эффективность Эверолимуса и Ниволумаба экспертами признано, что последний должен
20 рассматриваться как препарат выбора во второй линии. Несмотря на то, что не получено существенных различий в медиане времени до прогрессирования в обеих группах (4,6 мес. Ниволумаб и 4,4 мес. Эверолимус), медиана общей выживаемости достоверно больше в группе с Ниволумабом (25 мес. и 19 мес. соответственно).

Вакциноterapia и различные варианты клеточной терапии используются в настоящее
25 время лишь в клинических испытаниях и широкого распространения в практике не получили.

Известен способ лечения ПКР посредством цитокинотерапии (J. Immunother. Cancer. 2019; 7:1-7). Наибольшее распространение в клинике получили препараты, созданные на основе интерлейкина-2 (IL-2) и интерферона-α (IFN-α). IL-2 в настоящее время
30 рекомендован для использования в третьей и последующих линиях терапии в высокодозном режиме, когда исчерпаны прочие возможности лечения, в специализированных учреждениях, где есть возможность купировать побочные эффекты, неминуемо проявляющиеся при высоких дозах. IFN-α в настоящее время используется в комбинированном режиме с ингибиторами ангиогенеза.

35 Существенными достоинствами современных препаратов, используемых в лечении больных диссеминированным ПКР, является возможность улучшения отдаленных результатов лечения и низкая частота серьезных побочных эффектов. Однако существенным недостатком является отсутствие способа точного определения момента смены линий терапии с целью получения оптимального результата.

40 Большинство исследователей, изучающих особенности клинического применения таргетных и иммунопрепаратов, признают, что существующие в настоящее время методы оценки непосредственного результата лечения не дают возможности точной оценки момента прогрессирования заболевания. В связи с этим в литературе в течение ряда лет дискутируется вопрос о необходимости продолжения лечения в прежнем режиме,
45 несмотря на констатацию прогрессирования. Но если в первых работах, где подобная тактика использовалась у больных, получавших ингибиторы тирозин-киназ, удавалось лишь увеличить медиану выживаемости, то с появлением иммунопрепаратов нового поколения было отмечено, что продолжение лечения после прогрессирования приводит

также к уменьшению объема опухолевого поражения (PLOS ONE. 2014; 9 (5, e96316): 1-8). В литературе появился термин «псевдопрогрессирование». Псевдопрогрессирование - феномен, при котором на фоне лечения появляются признаки прогрессирования заболевания, подтверждаемые инструментальными методами, а при продолжении

5 лечения без смены препаратов наблюдается частичный или полный ответ (World. J. Urol. 2018; 36:1703-1709. J. Clin. Oncol. 2015; 33 (31): 3541-3543).

Точного объяснения феномена псевдопрогрессирования в настоящее время не существует. В литературе есть несколько гипотез, основанных на особенностях взаимодействия опухоли и иммунной системы на фоне лечения. Первая основана на

10 том, что иммунной системе нужно много времени, чтобы перестроиться на фоне стимуляции или снижения супрессорных влияний. Это приводит к клиническим эффектам, которые реализуются позже, чем интервал между периодами обследований. Вторая гипотеза основана на предположении, что на первом этапе для реализации клинического эффекта необходима гиперинfiltrация опухолевых очагов иммунными клетками.

15 При компьютерно-томографическом исследовании это воспринимается как прогрессирование. Эта гипотеза подтверждена в нескольких исследованиях, где проводилась биопсия метастазов при прогрессировании.

По данным разных авторов, частота псевдопрогрессирования у больных ПКР составляет от 7 до 15%. Максимальное число наблюдений этого феномена отмечено в

20 исследованиях эффективности и безопасности Ниволумаба у больных ПКР.

Точная дифференциальная диагностика истинного и псевдопрогрессирования - ключевой момент повышения эффективности лечения диссеминированных форм ПКР. Если не учитывать этот феномен, то констатация факта прогрессирования по рентгенологическим критериям свидетельствует о необходимости смены линии терапии,

25 а в случае, если это псевдопрогрессирование, то больной прекращает прием препарата, который был эффективен. Если игнорировать факт рентгенологического прогрессирования и продолжить прием препарата, то больной и в этом случае продолжает получать не эффективное лечение. Увеличение объема опухолевой массы в этот период потенциально уменьшает вероятность положительного клинического

30 эффекта при смене линии терапии. Поэтому оба варианта приведут к ухудшению отдаленных результатов лечения.

В литературе прослеживается три стратегии преодоления негативных последствий псевдопрогрессирования на отдаленные результаты лечения:

1. Продолжение лечения вне зависимости от природы прогрессирования.
- 35 2. Совершенствование алгоритмов рентгенологической диагностики.
3. Поиск молекулярно-биологических показателей, которые позволили бы подтвердить данные рентгенологических исследований.

Первая стратегия в полной мере реализована при исследовании эффективности и безопасности Ниволумаба рамках I, II и III фаз клинических испытаний. В рамках I

40 фазы у одного человека отмечено уменьшение размеров всех очагов, кроме поджелудочной железы. Продолжение лечения у него привело к частичному ответу и в этом очаге. Полученные данные позволили использовать подобную стратегию при разработке протоколов лечения в рамках II и III фазы клинических испытаний.

Существенный недостаток такого подхода, по нашему мнению, заключается в том,

45 что больные, у которых после контрольного обследования подтверждается прогрессирование, длительное время продолжают получать препарат, который для них уже утратил свою эффективность. В этот период происходит рост опухолевой массы, и снижается потенциальная польза, которую можно получить при использовании

препаратов следующей линии.

Вторая стратегия нивелирования негативных последствий псевдопрогрессирования связана с модификацией рентгенологических критериев ответа опухоли на лечение.

Для оценки ответа опухоли на лечение в 1981 г. Всемирная Организация
 5 Здравоохранения (ВОЗ) предложила критерии, которые включали четыре варианта
 ответа: полный ответ (CR) - полное исчезновение всех очагов на срок не менее 4 недель;
 частичный ответ (PR) - уменьшение всех или отдельных опухолевых очагов более чем
 на 50% при отсутствии прогрессирования остальных; стабилизация заболевания (SD)
 - уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых
 10 очагов поражения; прогрессирование (PD) - увеличение более чем на 25% одного или
 нескольких очагов, либо появление новых.

В 2000 году в связи с внедрением в широкую клиническую практику компьютерной
 томографии (КТ) были предложены критерии RECIST (Response Evaluation Criteria in
 Solid Tumors), были введены понятия измеряемых, не измеряемых и маркерных очагов
 15 (J. Natl. Cancer Inst. 2000; 92: 205-216).

Измеряемые очаги - очаги, имеющие размер в аксиальной плоскости более или
 равный 10 мм при спиральной компьютерной томографии с толщиной срезов при
 реконструкции в 5 мм или более, или равный 20 мм при шаговой компьютерной
 томографии с толщиной среза 10 мм.

20 Не измеряемые очаги: мелкие (до 10 мм), костные метастазы, лептоменингеальные
 метастазы, перикардальный и плевральный выпоты, очаги с кистозной или
 некротической трансформацией, лимфогенный канцероматоз кожи и легких.

Маркерные (таргетные, целевые) очаги - очаги наибольшего диаметра (до 5 на орган,
 до 10 суммарно), пригодные для точного повторного измерения. Остальные относятся
 25 к не маркерным. Критерии ответа по RECIST: полный ответ (CR) - полное исчезновение
 всех маркерных очагов; частичный ответ (PR) - уменьшение более чем на 30% суммы
 максимальных размеров очагов; стабилизация заболевания (SD) - уменьшение менее
 чем на 30% или увеличение менее чем на 20% при отсутствии новых очагов поражения;
 прогрессирование (PD) - появление нового очага или увеличение суммы наибольших
 30 размеров более чем на 20%.

С появлением таргетных препаратов изменился характер динамики опухоли в
 процессе лечения. В 2009 году появилась модифицированная версия критериев ответа
 - RECIST v 1.1, где впервые появление новых очагов не рассматривалось как признак
 прогрессирования заболевания. С появлением новой генерации иммуноотропных
 35 препаратов был предложен ряд модифицированных шкал для оценки ответа опухоли
 на лечение: irRC (immune-related response criteria), irRECIST (immune-related RECIST),
 iRECIST (immune RECIST), imRECIST (immune-modified RECIST). Принципиальные
 отличия между ними заключаются в характере измерения очагов (линейные размеры
 или два взаимно перпендикулярных), базисном размере очагов (5×5 мм и более или
 40 равных 10 мм), числе оцениваемых таргетных очагов в каждом органе (5 в irRC и 10 в
 остальных). Но все эти шкалы требуют подтверждения прогрессирования при
 последующем исследовании в сроки 4-8 недель (Ann. Oncol. 2019; 30: 385-396).

Достоинством указанных модифицированных режимов оценки непосредственного
 клинического эффекта является то, что появление новых очагов не рассматривается
 45 как однозначный признак прогрессирования. Необходимость повторных обследований
 для подтверждения увеличения размеров очагов позволяет дифференцировать больных
 с псевдопрогрессированием. Существенным недостатком является невозможность
 быстрой диагностики истинного прогрессирования. В результате больные продолжают

получать лечение, утратившее свою эффективность, что отрицательно сказывается на прогнозе заболевания.

Третья стратегия связана с поиском молекулярных биомаркеров, которые помогли бы с большей точностью, чем рентгенологические методы, дифференцировать истинное и псевдопрогрессирование.

В литературе есть указания на множество молекулярно-биологических компонентов, с помощью которых можно было бы осуществлять мониторинг лечения онкологических больных. Они связаны с оценкой гистологических, серологических маркеров, циркулирующих иммунных клеток, а также использованием методов «жидкостной биопсии», при которой оценивается циркулирующая ДНК и/или циркулирующие опухолевые клетки.

Большинство публикаций связаны с теоретическим обоснованием возможности использования тех или иных маркеров у онкологических больных. Принципиально рассматриваются четыре направления исследований: 1) оценка биологического потенциала опухоли: геномные, функциональные маркеры, маркеры субпопуляций опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов; 2) количественная оценка циркулирующих опухолевых и иммунокомпетентных клеток; 3) фенотипическая и функциональная оценка циркулирующих опухолевых и иммунокомпетентных клеток; 4) антиген-специфический мониторинг Т-лимфоцитов: связывание, клональная активация, характеристика Т-клеточного рецептора (Mol. Med. 2012; 18: 1499-508).

Большинство исследований касаются мониторинга различных вариантов лечения, а также прогностического и предсказательного потенциала биомаркеров. Лишь несколько исследований посвящено дифференциальной диагностике истинного и псевдопрогрессирования. И большинство из них проведено с участием больных меланомой и использованием методов «жидкостной биопсии», оценивающих циркулирующую опухолевую ДНК (J. Clin. Oncol. 2015; 32: 579-586).

В настоящее время в доступной литературе нет указания на методы, которые бы позволили точно дифференцировать истинное и псевдопрогрессирование у больных ПКР и определить, таким образом, время прекращения лечения препаратами, утратившими свою эффективность, и начало лечения препаратами следующей линии.

Наиболее близким к предлагаемому является способ, предложенный группой авторов, которые проводили анализ эффективности лечения больных ПКР Ниволумабом в рамках III фазы (Eur. Urol. 2017; 72: 368-376).

Сущность предложенного авторамиспособа заключается в том, что, в отличие от стандартного подхода лечения ПКР, который предполагает смену препарата на фоне прогрессирования, больные продолжали получать Ниволумаб в прежнем режиме: 3 мг/кг массы внутривенно капельно один раз в две недели циклами по 8 недель с последующим компьютерно-томографическим исследованием и оценкой непосредственных результатов по критериям RECISTv 1.1. Обоснованием такой тактики послужили данные, полученные при проведении I и II фазы клинических испытаний эффективности и безопасности Ниволумаба у больных ПКР (таблица 1: частота псевдопрогрессирования у больных диссеминированным ПКР при использовании Ниволумаба (JAMA. Oncol. 2016; 2 (9): 1179-1186. Eur. Urol. 2017; 72: 368-376)).

В рамках I фазы у одного 72 - летнего мужчины с множественными метастазами после цикла лечения отмечено уменьшение размеров всех очагов, кроме поджелудочной железы. Продолжение лечения у него привело к частичному ответу и в этом очаге. Ремиссия продолжалась 16 месяцев. В рамках II фазы было уже 35 больных (из 168) продолжавших лечение в том же режиме после констатации рентгенологического

прогрессирования. У 25 (71%) пациентов получен частичный ответ после первичного прогрессирования. Из 406 больных, включенных в исследование в рамках III фазы, у 316 (78%) по данным контрольного КТ исследования констатировано прогрессирование заболевания, и у 90 (22%) - стабилизация, частичный или полный ответ. Из 316 больных с прогрессированием, у 153 (48%) терапия Ниволумабом была продолжена, и у 163 (52%) - прекращено. Медиана продолжительности лечения Ниволумабом от момента до прерывания курса составила 8,8 месяца. В подгруппе, где использование Ниволумаба было прекращено, 55 больных (34%) в дальнейшем получали Эверолимус (III линия терапии), 55 больных (34%) - другие таргетные препараты и цитокины, и у 53 больных (32%) - проводилась симптоматическая терапия. В прототипе авторы включали в исследуемую группу больных, получавших Ниволумаб не менее 4 недель после рентгенологического прогрессирования.

В обоих исследуемых подгруппах (получающие Ниволумаб после прогрессирования и не получающие) демографические (пол и возраст) и клинические характеристики (число таргетных очагов, число предшествующих линий терапии) на момент рандомизации были сходны, за исключением статуса по Карновскому. В подгруппе, где продолжили лечение Ниволумабом, число больных с показателем более 90% было достоверно выше (таблица 2 демографические и клинические характеристики исследуемых групп на момент рандомизации).

На момент первичного прогрессирования медиана времени, в течение которого больные получали Ниволумаб, составила 2,7 мес. для группы где лечение было продолжено, и 2,4 мес. - для группы, где произошла смена линии терапии. На момент прогрессирования группа, где было продолжено лечение в прежнем режиме, уже существенно отличалась от контрольной. И наиболее существенные отличия были связаны со временем, в течение которого удавалось получить клинический эффект, длительностью этого эффекта, характером прогрессирования и динамикой общего статуса по Карновскому. Лечение Ниволумабом продолжалось, в основном, у тех больных, у которых удавалось быстро достичь клинического ответа (медиана - 1,9 мес.). Длительность этого эффекта была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой: медиана - 5, 6 и 7 мес. соответственно. Кроме того, в исследуемой группе в процессе лечения реже изменялся общий статус по Карновскому, и прогрессирование чаще констатировалось по факту увеличения существовавших ранее метастатических очагов (таблица 3: клиническая характеристика исследуемых групп на момент первичного прогрессирования).

На фоне терапии Ниволумабом после первичного прогрессирования у 20 (13%) больных получен частичный ответ на лечение: сумма максимальных диаметров таргетных очагов уменьшилась более, чем на 30%. У 133 больных (87%) наилучший общий ответ (наилучший результат с момента начала лечения и до прогрессирования) был представлен стабилизацией или прогрессированием. После первичного прогрессирования медиана времени, в течение которого больные продолжали лечение Ниволумабом, составила 3,4 мес. Внутригрупповой анализ также показал, что медиана выживаемости, рассчитанная от момента анализа группы (четыре недели после первичного прогрессирования) до смерти составила 20,4 мес. для группы, где наилучший общий ответ представлен частичным ответом, 12,2 мес. при других вариантах. Медиана выживаемости от момента рандомизации до смерти в тех же подгруппах составила 28,1 и 15,3 мес. соответственно (таблица 4: сравнительная характеристика подгрупп больных с различным наилучшим общим ответом в группе, где продолжено лечение Ниволумабом после первичного прогрессирования).

В анализируемых подгруппах достоверно различались два показателя: частота благоприятного прогноза по MSKCC и наличие легочных метастазов.

Анализ полученных результатов позволил авторам сделать вывод, что наиболее перспективными кандидатами для продолжения лечения Ниволумабом после прогрессирования являются больные с благоприятным прогнозом по MSKCC, отсутствием костных метастазов и коротким периодом до момента достижения клинического эффекта в начале терапии. Авторы также пришли к выводу, что для оптимизации выбора тактики лечения необходимо совершенствовать методы оценки ответа опухоли на лечение и разрабатывать молекулярно-биологические критерии, которые позволили бы прогнозировать возможность достижения эффекта при продолжении лечения в прежнем режиме после первичного прогрессирования.

Достоинством этого способа лечения по сравнению с известными аналогами является возможность увеличения продолжительности жизни больных за счет более длительного применения Ниволумаба и полной реализации потенциала этого препарата.

Недостаток, на наш взгляд, заключается в том, что авторы по результатам исследования не предложили метода, позволившего четко выделить группу больных, у которых можно получить клинический эффект при продолжении лечения в прежнем режиме после прогрессирования. В связи с этим у 87% (133 человека) больных не удалось достичь существенного регресса опухоли.

По нашему мнению, в предложенном способе есть еще один существенный недостаток, связанный с длительностью лечения после прогрессирования. Согласно предложенному авторами дизайну после первичного прогрессирования лечение проводится до повторного прогрессирования. В дальнейшем больному рекомендуют прекратить терапию, и использовать препараты следующей линии. По нашим наблюдениям, положительный клинический эффект в виде стабилизации или частичного ответа можно получить лишь через несколько циклов прогрессирования. Кроме того, использование иммунопрепаратов увеличивает медиану общей выживаемости даже в тех случаях, когда имеет место медленное прогрессирование заболевания.

Технический результат настоящего изобретения состоит в увеличении продолжительности жизни больных ПКР за счет точной дифференциальной диагностики истинного и псевдопрогрессирования и оптимизации режимов лечения.

Этот результат достигается тем, что в известном способе лечения диссеминированного почечно-клеточного рака посредством препарата Ниволумаб в дозе 3 мг/кг массы один раз в две недели восьминедельными циклами с компьютерно-томографическим обследованием после каждого цикла, согласно изобретению, при наличии рентгенологических признаков прогрессирования заболевания у больного определяют уровни спонтанной продукции IL-10 (X1), индуцированной продукции IL-8 (X2), спонтанной продукции IL-4 (X3), индуцированной продукции TNF- α (X4) и абсолютную концентрацию натуральных киллеров с рецепторами T - лимфоцитов (CD3+CD16+56+, X5), по полученным значениям рассчитывают дискриминантные функции:

$$\bullet F1=0,0588 \times X1 + 0,026 \times X2 + 0,0246 \times X3 + 0,0019 \times X4 - 0,0043 \times X5 - 21,6346,$$

• $F2=0,0144 \times X1 + 0,0006 \times X2 + 0,0012 \times X3 + 0,0004 \times X4 + 0,0161 \times X5 - 3,9664$, и при $F1 > F2$ у больного устанавливают псевдопрогрессирование и продолжают лечение в прежнем режиме, а при $F2 > F1$ - лечение осуществляют препаратом Эверолимус, который вводят в дозе 10 мг в сутки перорально в виде восьминедельных циклов до прогрессирования.

Занимаясь профессионально в течение ряда лет лечением больных ПКР, мы изучали различные варианты иммунотерапии, а также фундаментальные и клинические аспекты взаимодействия опухоли и иммунной системы.

На первом этапе нами предварительно проводилась оценка динамики иммунологических показателей с различными непосредственными результатами лечения у больных, получавших иммунотерапию в I линии. Основные закономерности были выявлены путем анализа этой группы больных. В 2016 году в клинической практике появился Ниволумаб - первый препарат из новой группы блокаторов ко-ингибирующих молекул. Согласно рекомендациям разработчиков, он использовался у больных ПКР во II линии терапии. В процессе исследования эффективности этого препарата мы пришли к выводу, что закономерности динамики иммунологических показателей у этих больных такие же, как и в группе пациентов, получающих различные варианты химиоиммунотерапии в I линии. Объясняется это, по-видимому, общебиологическими закономерностями, не связанными с какими-либо препаратами и зависящими лишь от особенностей взаимодействия опухоли и иммунной системы. Таким образом, разработка способа дифференциальной диагностики истинного и псевдопрогрессирования проводилась нами на группах больных с химиоиммунотерапией в I и Ниволумабом во II линии.

В процессе исследований нами были разработаны и изучены различные схемы лечения больных ПКР, включавшие цитокины (рекомбинантный ИЛ-2, рекомбинантный фактор некроза опухолей - α , рекомбинантный интерферон- α), химиопрепараты в иммуномодулирующих режимах (Кселода, 5-фторурацил, циклофосфамид) и ингибиторы ангиогенеза (Неовастэт).

Нами были исследованы следующие препараты, применявшиеся в составе комбинированного лечения:

- Ронколейкин (рекомбинантный ИЛ-2) вводился в виде длительных в/в инфузий, подкожно (п/к) и ингаляционно с использованием компрессионного небулайзера. Нами изучены низкодозные (2-4 мг на введение) и среднедозные (6-8 мг на введение) режимы использования препарата.

- Рекомбинантный IFN- α (Интераль, Интрон А, Альфарона) вводился внутримышечно (в/м) в различных дозировках (от 3000000 до 18000000 МЕ на однократное введение).

- Рекомбинантный фактор некроза опухолей - тимозин $\alpha 1$ (Рефнот) вводился п/к в дозах от 100000 ЕД до 800000 ЕД.

- Циклофосфамид (Циклофосфан, Эндоксан) вводился в/в и перорально в дозах 50, 100 и 200 мг ежедневно и через день, 400 и 600 мг через день, 1000 мг 1 раз в 5 дней.

- Кселода - 1000 мг/м два раза в сутки перорально.

- Неовастэт в дозах 90 и 240 мл в сутки перорально.

В период с 1998 по 2010 годы 248 больных диссеминированным ПКР получали различные комбинации указанных препаратов в I линии. Базовым вариантом лечения являлась четырехкомпонентная схема, включавшая Ронколейкин, интерферон- α , Кселоду и антиметаболит (циклофосфамид). Компонентный состав и число циклов химиоиммунотерапии отражены в таблице 5 (компонентный состав и число циклов химиоиммунотерапии у больных исследованной группы).

Для оценки прогноза заболевания у данной группы больных использовалась шкала MSKCC, принятая в большинстве исследований (таблица 6: факторы риска, шкала MSKCC).

Медиана выживаемости в группе в целом составила 20 месяцев. В подгруппе с благоприятным прогнозом - 42, с промежуточным - 16, и с неблагоприятным - 9 месяцев.

На втором этапе, начиная с 2010 года, мы модифицировали схему иммунотерапии, применяемую в I линии. Наиболее эффективной комбинацией, по нашему мнению, оказалось сочетание: рекомбинантный фактор некроза опухолей- α - тимозин $\alpha 1$ (Рефнот)

- 200000 ЕД п/к - два раза в неделю, рекомбинантный интерферон- α (Альфарона) - 12000000 МЕ в/м три раза в неделю, чередуя с Рефнотом и циклофосфамид (Эндоксан) по 50 мг перорально ежедневно. С 2010 по 2013 годы такое лечение было проведено у 32 больных ПКР. Всего проведено 86 циклов.

5 Медиана выживаемости в группе в целом составила 27 месяцев. В подгруппе с благоприятным прогнозом - 47, с промежуточным - 24, и с не благоприятным - 8 месяцев.

Начиная с 2015 года, во Плинии после прогрессирования на фоне химиоиммунотерапии, ингибиторов ангиогенеза или тирозин-киназ мы стали использовать препарат Ниволумаб в дозе 3 мг/кг массы один раз в две недели согласно
10 рекомендациям производителя. Данные 12 больных были использованы для разработки метода дифференциальной диагностики истинного и псевдопрогрессирования. Валидация разработанного метода проводилась на группах больных, получавших Рефнот, Альфарону с Эндоксаном в первой линии и Ниволумаб во второй (таблица 7 разработка и валидация способа дифференциальной диагностики истинного и
15 псевдопрогрессирования).

Важно отметить, что с 1998 года у всех больных диссеминированным ПКР мы изучали иммунный статус с целью оценки прогностической, предсказательной значимости различных параметров, а также выявления различий в динамике иммунологических показателей после прогрессирования заболевания. У больных в крови оценивалось
20 содержание лимфоцитов, их субпопуляций и цитокинов. Анализы проводились в иммунологической лаборатории ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никитова МЧС России на лазерном проточном цитометре Cytomics FC 500 (BECKMAN COULTER Inc., USA) с использованием моноклональных антител и расходных материалов компаний BECKMAN COULTER Inc., IMMUNOTECH S.A.S., ООО «Протеиновый контур» и ООО «Цитокин».

25 Спектр исследуемых параметров и их референсные интервалы отражены в таблицах 8 (субпопуляции лимфоцитов периферической крови) и 9 (параметры цитокинового профиля).

Уровень лимфоцитов и их субпопуляций оценивался в периферической крови. Анализ цитокинового профиля проводился в два этапа. На первом этапе определялась
30 сывороточная концентрация. На втором проводилось исследование в культуре клеток, где определялся их потенциал путем оценки спонтанной и индуцированной продукции цитокинов. Оценка лимфоцитов, их субпопуляций и цитокинового профиля проводилась в одно и то же время суток, чтобы избежать влияния циркадных колебаний.

Алгоритм разработки метода дифференциальной диагностики включал три этапа.
35 На первом этапе проводился однофакторный анализ, где в качестве переменных были включены все иммунологические параметры (таблицы 8, 9), выявлялась взаимосвязь отдельных компонентов с истинным или псевдопрогрессированием. На втором этапе проводился многофакторный анализ, в котором исключались взаимовлияющие компоненты. Результаты однофакторного и многофакторного анализа приведены в
40 таблице 10 (иммунологические параметры, определяющие прогрессирование и псевдопрогрессирование). Дискриминантный анализ проводился с использованием параметров, выявленных при многофакторном.

Спонтанная продукция IL-10 (X1), индуцированная продукция IL-8 (X2), спонтанная продукция IL-4 (X3), индуцированная продукция TNF- α (X4), абсолютная концентрация
45 натуральных киллеров с рецепторами Т - лимфоцитов (CD3+CD16+56+, X5) были использованы в качестве переменных для проведения дискриминантного анализа. По полученным данным были созданы линейные классификационные функции:

$$F1=0,0588 \times X1 + 0,026 \times X2 + 0,0246 \times X3 + 0,0019 \times X4 - 0,0043 \times X5 - 21,6346.$$

$$F2=0,0144 \times X1 + 0,0006 \times X2 + 0,0012 \times X3 + 0,0004 \times X4 + 0,0161 \times X5 - 3,9664.$$

F1 соответствует псевдопрогрессированию, F2 истинному прогрессированию. При $F1 > F2$ лечение продолжают в прежнем режиме. При $F2 > F1$ подтверждается истинное прогрессирование, и больному продолжают лечение с использованием препарата

следующей линии - Эверолимуса.

В группе больных, получавших Ниволумаб, после дифференциальной диагностики истинного и псевдопрогрессирования, проведенной путем расчета дискриминантных функций по разработанному методу наилучший общий ответ в виде прогрессирования получен у 11 (26%), стабилизации - у 23 (53%) и частичного ответа - у 9 (21%) больных, (таблица 11: демографические и клинические характеристики подгрупп больных с

различным наилучшим общим ответом на фоне лечения Ниволумабом).

У большинства больных во всех подгруппах метастатические очаги локализовались преимущественно в легких и лимфатических узлах. В подгруппе с частичным ответом число больных с благоприятным прогнозом по MSKCC и статусом по Карновскому больше 90% достоверно выше по сравнению с другими группами. Большинство больных в подгруппах с благоприятным и промежуточным прогнозом в настоящий момент живы: медиана выживаемости в группе в целом, рассчитанная с четвертой недели после псевдопрогрессирования, не достигнута. При этом все больные с частичным ответом после псевдопрогрессирования живы, а средняя продолжительность жизни умерших больных в подгруппах со стабилизацией и прогрессированием составляет 26 и 21 месяц соответственно, что существенно превышает результаты, достигнутые в прототипе и других известных аналогов.

Приведенные выше исследования позволили нам разработать и рекомендовать к медицинскому применению предложенный способ лечения, изложенный в формуле изобретения.

Сущность способа заключается в следующем.

Больному с гистологически подтвержденным диагнозом ПКР проводят общеклиническое обследование, включающее остеосцинтиграфию и КТ исследование органов малого таза, брюшной полости и легких с контрастным усилением, в результате чего устанавливают стадию заболевания. Больному с диссеминированной формой ПКР в течение 8 недель проводят лечение препаратом Ниволумаб в дозе 3 мг/кг внутривенно (в/в) капельно один раз в две недели. Через 8 недель проводят контрольное обследование, включающее КТ органов малого таза, брюшной полости и легких с контрастным усилением. Оценка эффективности лечения осуществляется с использованием критериев RECIST v 1.1 (Eur. J. Cancer. 2009; 45: 228-247), согласно которым при анализе КТ выделяют таргетные очаги - очаги наибольшего диаметра, пригодные для точного повторного измерения. Всего выделяют до пяти очагов (не более двух на орган). Таргетные очаги должны быть не менее 10 мм в диаметре в органах, не менее 10 мм по протяженности при поражении костей (литические или смешанные очаги) и не менее 15 мм при поражении лимфатических узлов. Остальные очаги относятся к не таргетным. Для оценки размеров метастазов в паренхиматозных органах и костях используется наибольший диаметр очага в аксиальной плоскости, а для лимфатических узлов - размер очага по короткой оси.

После восьминедельного курса лечения проводят оценку: 1) всех ранее выбранных таргетных очагов (даже если их размер перестал быть наибольшим); 2) всех ранее выбранных не таргетных очагов; 3) новых очагов.

Категории общего ответа на лечение: полный ответ (CR), частичный ответ (PR), стабилизация (SD), прогрессирование (PD), оценка невозможна (NE).

Оценка динамики таргетных очагов осуществляется путем расчета суммы их максимальных диаметров (и наименьшего диаметра при поражении лимфатических узлов):

1. Полный ответ (CR) - исчезновение всех экстралимфатических таргетных очагов; уменьшение всех патологических лимфатических узлов до размера по короткой оси менее 10 мм.

2. Частичный ответ (PR) - уменьшение суммы максимальных диаметров очагов как минимум на 30% по сравнению с первичным исследованием.

3. Прогрессирование (PD) - увеличение суммы максимальных диаметров как минимум на 20% по сравнению с наименьшей суммой максимальных диаметров (надиром), рассчитанной при каком-либо из исследований (в том числе и первичном). Сумма максимальных диаметров должна увеличиться как минимум на 5 мм.

4. Стабилизация (SD) - отсутствие динамики суммы максимальных диаметров, а также ее увеличение или уменьшение, не соответствующее критериям PR или PD.

Оценка не таргетных очагов:

1. Полный ответ (CR) - исчезновение всех экстралимфатических не таргетных очагов. Уменьшение всех патологических лимфатических узлов до размера по короткой оси менее 10 мм. Нормализация опухолевых маркеров.

2. Неполный ответ/отсутствие прогрессирования - сохранение как минимум одного не таргетного очага или сохранение опухолевых маркеров выше нормы.

3. Прогрессирование (PD) - достоверное прогрессирование существующих не таргетных очагов.

Общий ответ на лечение оценивают при сопоставлении динамики таргетных и не таргетных очагов (таблица 12: общий ответ на лечение у больных с измеряемыми очагами при исходном обследовании).

Для выявления метастатических очагов в костях проводят остеосцинтиграфию не чаще одного раза в 6 месяцев.

При наличии признаков прогрессирования заболевания больному проводят иммунологическое обследование, определяя в крови больного уровни спонтанной продукции IL-10 (X1), индуцированной продукции IL-8 (X2), спонтанной продукции IL-4 (X3), индуцированной продукции TNF- α (X4), и абсолютную концентрацию натуральных киллеров с рецепторами Т-лимфоцитов (CD3+CD16+56+, X5). По полученным значениям рассчитывают дискриминантные функции:

$$F1=0,0588 \times X1 + 0,026 \times X2 + 0,0246 \times X3 + 0,0019 \times X4 - 0,0043 \times X5 - 21,6346;$$

$$F2=0,0144 \times X1 + 0,0006 \times X2 + 0,0012 \times X3 + 0,0004 \times X4 + 0,0161 \times X5 - 3,9664.$$

В случае, когда $F1 > F2$, больному продолжают лечение в прежнем режиме, а при $F2 > F1$ - лечение проводят препаратом Эверолимус, который вводят в дозе 10 мг в сутки перорально в виде восьминедельных циклов до прогрессирования.

Сущность способа поясняется примерами.

Пример 1.

Больной К, 1956 г.р.

20.10.2017. Больной на амбулаторном приеме ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ. Активных жалоб не предъявлял. Общее состояние удовлетворительно. Из анамнеза известно, что 19.11.2014 произведена левосторонняя нефрэктомия в ГБУЗ «Онкологический диспансер №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Сочи). Гистологически - светлоклеточный почечно-клеточный рак (от 27.11.2014). После оперативного вмешательства находился под наблюдением ГБУЗ «Онкологического диспансера №2». 22.06.2015 по данным КТ исследования было выявлено два очага в правом легком

размерами 15 мм и 18 мм в диаметре. По данным остеосцинтиграфии от 1.07.2015 выявлена гиперфиксация радиофармпрепарата 90% в шестом ребре слева. По данным магнитно-резонансной томографии от 6.07.2015 в шестом ребре слева выявлена зона деструкции протяженностью около двух сантиметров. 22.07.2015 произведена резекция шестого ребра слева в ГБУЗ «Городская больница №4 города Сочи». С сентября 2015 по август 2017 года в качестве первой линии терапии больной получал препарат Сутент (Сунитиниб) в дозе 50 мг в сутки перорально в виде восьминедельных циклов с перерывом в две недели согласно инструкции. В результате лечения была достигнута стабилизация заболевания. При контрольном обследовании по данным КТ от 30.08.2017 выявлены признаки прогрессирования заболевания в виде появления новых очагов в левом легком диаметрами 12 и 22 мм. В связи с этим больной обратился в ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

При обследовании выявлены следующие изменения.

24.10.2017. Остеосцинтиграфия - без патологии.

24.10.2017. Изотопная ренография - функция правой почки - в пределах нормы. Слева - афункциональная кривая.

30.10.2017. КТ исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком - два очага размерами 16×18×19 мм и 20×22×22 мм. В правом легком - два очага размерами 16×16×18 мм и 24×25×25 мм.

3.11.2017 Больной на амбулаторном приеме в ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

В результате проведенного обследования установлен диагноз: почечно-клеточный рак левой почки T_xN₀M₀. 19.11.2014 - левосторонняя нефрэктомия. Прогрессирование: метастазы в левом легком от 22.06.2014, метастазы в VI ребро слева от 6.07.2015.

Резекция VI ребра слева 22.07.2015. Стабилизация 09.2015 - 08.2017 (курс Сунитиниба). Прогрессирование от 30.10.2017: увеличение размеров очагов в левом легком, новые очаги в правом легком.

Таргетные очаги:

1. Левое легкое: а) 16×18×19 мм; б) 20×22×22 мм.

2. Правое легкое: а) 16×16×18 мм; б) 24×25×25 мм.

Сумма максимальных диаметров: 19 мм+22 мм+18 мм+25 мм=84 мм.

В связи с тем, что у больного на фоне I линии терапии ингибитором тирозин-киназ Сунитинибом выявлены признаки прогрессирования заболевания, продолжили лечение препаратом II линии Ниволумабом.

Вес больного - 67 кг. Доза препарата для однократного введения: 67×3=201 мг (2 флакона по 10 мл - 200 мг).

14.11.2017, 28.11.2017, 12.12.2017, 26.12.2017 в амбулаторном режиме вводили препарат Ниволумаб в дозе 200 мг (2 флакона по 10 мл) в виде 60-минутной в/в инфузии, растворяя в 400 мл 0,9% NaCl.

11.01.2018. КТ исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком - два очага размерами 22×24×22 мм и 24×24×24 мм. В правом легком - два очага размерами 27×25×25 мм и 32×34×32 мм.

16.01.2018. Больной на амбулаторном приеме в ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

На момент осмотра активных жалоб не предъявлял. Общее состояние удовлетворительное. Курс лечения перенес удовлетворительно. Побочных эффектов не было.

Оценка динамики метастатических очагов по шкале RECISTv 1.1.

Таргетные очаги:

1. Левое легкое: а) 22×24×22 мм; б) 24×24×24 мм.

2. Правое легкое: а) 27×25×25 мм; б) 32×34×32 мм.

Сумма максимальных диаметров: 24 мм+24 мм+27 мм+34 мм=109 мм.

5 При предыдущем исследовании сумма максимальных диаметров - 84 мм. Прирост + 29,8%, что соответствовало критериям прогрессирования.

Учитывая, что у больного по данным КТ исследования выявлены признаки прогрессирования заболевания, проведено иммунологическое обследование.

23.01.2018. Иммунограмма. IL-10 (спонтанная продукция) - 32 пг/мл, IL-8 (индуцированная продукция) - 2450 пг/мл, IL-4 (спонтанная продукция) - 54 пг/мл, TNF-α (индуцированная продукция) - 1085 пг/мл, CD3+CD16+56+ - 890/мм³.

26.01.2018. Больной на амбулаторном приеме ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

Расчет дискриминантных функций:

15 • $F1 = 0,0588 \times 32 + 0,026 \times 2450 + 0,0246 \times 54 + 0,0019 \times 1085 - 0,0043 \times 890 - 21,6346 = 43,5$;
• $F2 = 0,0144 \times 32 + 0,0006 \times 2450 + 0,0012 \times 54 + 0,0004 \times 1085 + 0,0161 \times 890 - 3,9664 = 12,8$.

$F1 > F2$, что соответствовало критериям псевдопрогрессирования.

Лечение продолжено в прежнем режиме. 30.01.2018, 13.02.2018, 27.02.2018, 13.03.2018 в амбулаторном режиме вводили препарат Ниволумаб в дозе 200 мг (2 флакона по 10 мл) в виде 60-минутной в/в инфузии, растворяя в 400 мл 0,9% NaCl.

20 26.03.2018. Остеосцинтиграфия - без патологии.

30.03.2018. КТ исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком - два очага размерами 22×22×22 мм и 24×24×24 мм. В правом легком - два очага размерами 26×25×25 мм и 32×32×32 мм.

25 2.04.2018. Больной на амбулаторном приеме в ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

На момент осмотра активных жалоб не предъявлял. Общее состояние удовлетворительное. Курс лечения перенес удовлетворительно. Побочных эффектов не было.

Оценка динамики метастатических очагов по шкале RECISTv 1.1.

30 Таргетные очаги:

1. Левое легкое: а) 22×22×22 мм; б) 24×24×24 мм.

2. Правое легкое: а) 26×25×25 мм; б) 32×32×32 мм.

35 Сумма максимальных диаметров: 22 мм+24 мм+26 мм+32 мм=104 мм. По сравнению с предыдущим исследованием отмечалось уменьшение суммы максимальных диаметров очагов с 104 до 95 мм (8,7%). По сравнению с надиром (наименьшее значение суммы максимальных диаметров за период исследования) от 30.10.2017 (84 мм) отмечалось увеличение суммы максимальных диаметров на 23,8%, что соответствовало критериям прогрессирования.

40 Учитывая то, что по данным КТ исследования выявлены признаки прогрессирования заболевания, больному проведено иммунологическое обследование.

5.04.2018. Иммунограмма. IL-10 (спонтанная продукция) - 19 пг/мл, IL-8 (индуцированная продукция) - 2056 пг/мл, IL-4 (спонтанная продукция) - 25 пг/мл, TNF-α (индуцированная продукция) - 654 пг/мл, CD3+CD16+56+ - 72/мм³.

45 11.04.2018. Больной на амбулаторном приеме ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

Расчет дискриминантных функций:

$F1 = 0,0588 \times 19 + 0,026 \times 2056 + 0,0246 \times 25 + 0,0019 \times 654 - 0,0043 \times 72 - 21,6346 = 34,5$;

$F2 = 0,0144 \times 19 + 0,0006 \times 2056 + 0,0012 \times 25 + 0,0004 \times 654 + 0,0161 \times 72 - 3,9664 = -1$.

$F1 > F2$, что соответствовало критериям псевдопрогрессирования.

Лечение продолжено в прежнем режиме. 26.04.2018, 10.05.2018, 24.05.2018, 7.06.2018 в амбулаторном режиме вводили препарат Ниволумаб в дозе 200 мг (2 флакона по 10 мл) в виде 60-минутной в/в инфузии, растворяя в 400 мл 0,9% NaCl.

21.06.2018. КТ исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком - два очага размерами 16×18×18 мм и 21×22×22 мм. В правом легком - два очага размерами 28×26×26 мм и 29×32×32 мм.

25.06.2018. Больной на амбулаторном приеме в ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

На момент осмотра активных жалоб не предъявлял. Общее состояние удовлетворительное. Курс лечения перенес удовлетворительно. Периодически возникала тошнота, купировавшаяся без применения медикаментозных средств. Коррекции дозы или отмены препарата не требовалось.

Оценка динамики метастатических очагов по шкале RECISTv 1.1.

Таргетные очаги:

1. Левое легкое: а) 16×18×18 мм; б) 21×22×22 мм.
2. Правое легкое: а) 28×26×26 мм; б) 29×32×32 мм.

Сумма максимальных диаметров: 18 мм+22 мм+28 мм+32 мм=100 мм. По сравнению с предыдущим исследованием отмечена разнонаправленная динамика размеров метастазов: один из очагов в правом легком увеличился, остальные уменьшились.

Сумма максимальных диаметров очагов уменьшилась на 3,8%. По сравнению с надиром (30.10.2017, 84 мм) отмечено увеличение суммы максимальных диаметров на 19%, что соответствовало критериям стабилизации.

Учитывая, что у больного стабилизация заболевания, продолжено лечение в прежнем режиме.

3.07.2018, 17.07.2018, 31.07.2018, 14.08.2018 в амбулаторном режиме вводили препарат Ниволумаб в дозе 200 мг (2 флакона по 10 мл) в виде 60-минутной в/в инфузии, растворяя в 400 мл 0,9% NaCl.

27.08.2018. КТ исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии.

Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком - два очага размерами 16×16×16 мм и 15×16×16 мм. В правом легком - два очага размерами 28×26×26 мм и 28×28×32 мм.

30.08.2018. Больной на амбулаторном приеме в ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

На момент осмотра активных жалоб не предъявлял. Общее состояние удовлетворительно. Курс лечения перенес удовлетворительно. Периодически возникала тошнота, купировавшаяся с использованием церукала. Коррекции дозы или отмены препарата не требовалось.

Оценка динамики метастатических очагов по шкале RECISTv 1.1.

Таргетные очаги:

1. Левое легкое: а) 16×16×16 мм; б) 15×16×16 мм.
2. Правое легкое: а) 28×26×26 мм; б) 28×28×32 мм.

Сумма максимальных диаметров: 16 мм+16 мм+28 мм+32 мм=92 мм. По сравнению с предыдущим исследованием отмечалось уменьшение размеров очагов. Сумма максимальных диаметров уменьшилась на 8%. По сравнению с надиром (30.10.2017, 84 мм) отмечалось увеличение суммы максимальных диаметров на 9,5%, что соответствовало критериям стабилизации.

Учитывая, что у больного стабилизация заболевания, продолжено лечение в прежнем режиме.

5.09.2018, 19.09.2018, 3.10.2018, 17.10.2018 в амбулаторном режиме вводили препарат Ниволумаб в дозе 200 мг (2 флакона по 10 мл) в виде 60-минутной в/в инфузии, растворяя в 400 мл 0,9% NaCl.

30.10.2018. КТ исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком - два очага размерами 15×16×16 мм и 15×15×15 мм. В правом легком - два очага размерами 26×26×26 мм и 23×24×23 мм.

1.11.2018. Остеосцинтиграфия - без патологии.

2.11.2018. Больной на амбулаторном приеме в ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

10 Больной отмечал повышенную утомляемость. Общее состояние удовлетворительное. Курс лечения перенес удовлетворительно. Периодически возникала тошнота, купировавшаяся без применения медикаментозных средств. Коррекции дозы или отмены препарата не требовалось.

Оценка динамики метастатических очагов по шкале RECISTv 1.1.

15 Таргетные очаги:

1. Левое легкое: а) 15×16×16 мм; б) 15×15×15 мм.

2. Правое легкое: а) 26×26×26 мм; б) 23×24×23 мм.

Сумма максимальных диаметров: 16 мм+15 мм+26 мм+24 мм=81 мм. По сравнению с предыдущим исследованием отмечено уменьшение размеров очагов. Сумма
20 максимальных диаметров уменьшилась на 12%. По сравнению с надиром (30.10.2017, 84 мм) отмечалось уменьшение суммы максимальных диаметров на 3,6%, что соответствовало критериям стабилизации.

Учитывая, что у больного стабилизация заболевания, продолжено лечение в прежнем режиме.

25 8.11.2018, 22.11.2018, 6.12.2018, 20.12.2018 в амбулаторном режиме вводили препарат Ниволумаб в дозе 200 мг (2 флакона по 10 мл) в виде 60-минутной в/в инфузии, растворяя в 400 мл 0,9% NaCl.

9.01.2019. КТ исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. В правой доле печени - очаг округлой
30 формы диаметром 8 мм. В левом легком - три очага размерами 16×16×16 мм, 17×17×15 мм и 10×12×12 мм. В правом легком - два очага размерами 26×26×26 мм и 24×24×24 мм.

11.01.2019. Больной на амбулаторном приеме в ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

35 Сохранились утомляемость и тошнота. Общее состояние удовлетворительное, стабильное. Коррекции дозы или отмены препарата не требовалось.

Оценка динамики метастатических очагов по шкале RECISTv 1.1.

Таргетные очаги:

1. Левое легкое: а) 16×16×16 мм; б) 17×17×15 мм; в) 10×12×12 мм.

2. Правое легкое: а) 26×26×26 мм; б) 24×24×24 мм.

40 3. Печень: 8×8×8 мм.

Сумма максимальных диаметров: 16 мм+17 мм+12 мм+26 мм+24 мм+8 мм=103 мм. По сравнению с предыдущим исследованием отмечалось появление новых очагов, что соответствовало критериям прогрессирования. Сумма максимальных диаметров увеличилась сравнению с надиром (30.10.2018, 81 мм) на 27,2%.

45 Учитывая, что у больного по данным КТ исследования выявлены признаки прогрессирования заболевания, проведено иммунологическое обследование.

15.01.2019. Иммунограмма. IL-10 (спонтанная продукция) - 56 пг/мл, IL-8 (индуцированная продукция) - 872 пг/мл, IL-4 (спонтанная продукция) - 12 пг/мл, TNF-α

(индуцированная продукция) - 950 пг/мл, CD3+CD16+56+452/мм³.

18.01.2019. Больной на амбулаторном приеме ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

Расчет дискриминантных функций:

$$F1 = 0,0588 \times 56 + 0,026 \times 872 + 0,0246 \times 12 + 0,0019 \times 950 - 0,0043 \times 452 - 21,6346 = 4,49;$$

$$F2 = 0,0144 \times 56 + 0,0006 \times 872 + 0,0012 \times 12 + 0,0004 \times 950 + 0,0161 \times 452 - 3,9664 = 5,03.$$

$F2 > F1$, что соответствовало критериям прогрессирования. Учитывая, что по данным КТ исследования у больного выявлены признаки прогрессирования, что подтверждалось значениями дискриминантных функций, больному продолжено лечение с использованием препарата следующей линии - Эверолимуса.

С 21.01.2019 по 17.03.2019 больной получал Эверолимус по 10 мг в сутки перорально согласно инструкции.

19.03.2019. КТ исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. В правой доле печени - очаг округлой формы диаметром 8 мм. В левом легком - три очага размерами 15×14×13 мм, 16×16×15 мм и 10×12×12 мм. В правом легком - два очага размерами 24×25×24 мм и 24×24×24 мм.

22.03.2019. Больной на амбулаторном приеме в ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

Лечение перенес удовлетворительно. Приступов тошноты не отмечал. Сохранялась повышенная утомляемость, ладонно-подошвенный синдром, купировавшийся применением крема с противогрибковым эффектом. Коррекции дозы препарата не требовалось.

Оценка динамики метастатических очагов по шкале RECISTv 1.1.

Таргетные очаги:

1. Левое легкое: а) 15×14×13 мм; б) 16×16×15 мм; в) 10×12×12 мм.

2. Правое легкое: а) 24×25×24 мм; б) 24×24×24 мм.

3. Печень: 8×8×8 мм.

Сумма максимальных диаметров: 15 мм+16 мм+12 мм+25 мм+24 мм+8 мм=100 мм. По сравнению с предыдущим исследованием (9.01.2019, 103 мм) отмечалось уменьшение суммы максимальных диаметров на 2,9%, что соответствовало критериям стабилизации.

Учитывая, что в результате терапии достигнута стабилизация, продолжено лечение в прежнем режиме: с 25.03.2019 по 19.05.2019 больной получал Эверолимус по 10 мг в сутки перорально согласно инструкции.

23.05.2019. Остеосцинтиграфия - без патологии.

27.05.2019. КТ исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. В правой доле печени - очаг округлой формы диаметром 7 мм. В левом легком - три очага размерами 14×14×13 мм, 15×15×15 мм и 10×12×12 мм. В правом легком - два очага размерами 22×23×22 мм и 24×24×24 мм.

4.06.2019. Больной на амбулаторном приеме в ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

Лечение перенес удовлетворительно. Сохранялась повышенная утомляемость, не требовавшая медикаментозной коррекции. Ладонно-подошвенный синдром - без динамики. Коррекции дозы препарата не требовалось.

Оценка динамики метастатических очагов по шкале RECISTv 1.1.

Таргетные очаги:

1. Левое легкое: а) 14×14×13 мм; б) 15×15×15 мм; в) 10×12×12 мм.

2. Правое легкое: а) 22×23×22 мм; б) 24×24×24 мм.

3. Печень: 7×7×7 мм.

Сумма максимальных диаметров: 14 мм+15 мм+12 мм+23 мм+24 мм+7 мм=95 мм.

По сравнению с надиром (19.03.2019, 100 мм) отмечено уменьшение суммы максимальных диаметров на 5%, что соответствовало критериям стабилизации.

Учитывая, что в результате терапии достигнута стабилизация, продолжено лечение в прежнем режиме: с 10.06.2019 по 4.08.2019 больной получал Эверолимус по 10 мг в сутки перорально согласно инструкции.

7.08.2019. КТ исследование. В области ложа левой почки патологических образований не выявлено. Правая почка - без патологии. В правой доле печени - очаг округлой формы диаметром 7 мм. В левом легком - три очага размерами 12 мм в диаметре, 14 мм в диаметре и 10 мм в диаметре. В правом легком - два очага размерами 22 мм в диаметре и 24 мм в диаметре.

9.08.2019. Больной на амбулаторном приеме в ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

Лечение перенес удовлетворительно. Сохранялась повышенная утомляемость, не требовавшая медикаментозной коррекции. Ладонно-подошвенный синдром - без динамики. Коррекции дозы препарата не требовалось.

Оценка динамики метастатических очагов по шкале RECISTV 1.1.

Таргетные очаги:

1. Левое легкое: а) 12×12×12 мм; б) 14×14×14 мм; в) 10×10×10 мм.
2. Правое легкое: а) 22×22×22 мм; б) 24×24×24 мм.
3. Печень: 7×7×7 мм.

Сумма максимальных диаметров: 12 мм+14 мм+10 мм+22 мм+24 мм+7 мм=89 мм.

По сравнению с надиром (19.03.2019, 100 мм) отмечено уменьшение суммы максимальных диаметров на 11%, что соответствовало критериям стабилизации.

Учитывая, что в результате терапии достигнута стабилизация, продолжено лечение в прежнем режиме.

В настоящее время больной жив, находится под наблюдением в ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ им. акад. А.М. Гранова и продолжает лечение. От момента начала лечения Ниволумабом прошло 23 месяца. Время до прогрессирования составило 14 месяцев.

Пример 2.

Больной А, 1962 г.р.

27.06.2017. Больной на амбулаторном приеме ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ. Больной активных жалоб не предъявлял. Общее состояние удовлетворительное.

Из анамнеза известно, что 25.06.2013 по данным КТ исследования выявлено новообразование правой почки размерами 8×12 см. 3.07.2013 в ГОБУЗ «Мурманский онкологический диспансер» произведена правосторонняя нефрэктомия. Гистологически - светлоклеточный почечно-клеточный рак (от 27.11.2014). После оперативного вмешательства находился под наблюдением ГОБУЗ «Мурманский онкологический диспансер». После оперативного вмешательства один раз в шесть месяцев проводилось КТ исследование органов брюшной полости и легких. 19.10.2015 по данным КТ исследования выявлен очаг в левом легком размерами 22 мм в диаметре. С 11.2015 по 04.2017 проводилось лечение с использованием комбинации: Авастин (бевацизумаб) - 10 мг/кг в/в капельно каждые две недели и IFN-α 3000000 МЕ внутримышечно два раза в неделю. В результате лечения была достигнута стабилизация заболевания. Размеры очага в левом легком уменьшились до 19 мм в диаметре. При контрольном обследовании по данным КТ от 26.04.2017 выявлены признаки прогрессирования заболевания в виде появления нового очага в левом легком диаметром 13 мм. В связи с этим больной обратился в ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

При обследовании выявлены следующие изменения.

30.06.2017. Остеосцинтиграфия - без патологии.

30.06.2017. Изотопная ренография - функция левой почки - в пределах нормы. Справа - афункциональная кривая.

3.07.2017. КТ исследование. В области ложа правой почки патологических образований не выявлено. Левая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. В левом легком - два очага размерами 20×20×19 мм и 15×14×14 мм. Правое легкое - без патологических изменений.

4.07.2017 Больной на амбулаторном приеме в ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

В результате проведенного обследования установлен диагноз: диссеминированный почечно-клеточный рак правой почки T2aN0M0. 3.07.2013 - правосторонняя нефрэктомия. Прогрессирование: метастазы в левом легком от 19.10.2015. Стабилизация 11.2015 - 04.2017 (курс Авастина с интерфероном-α). Прогрессирование от 26.04.2017: новый очаг в левом легком.

Таргетные очаги:

Левое легкое: а) 20×20×19 мм; б) 15×14×14 мм.

Сумма максимальных диаметров: 20 мм+15 мм=35 мм.

В связи с тем, что у больного на фоне I линии терапии ингибитором ангиогенеза Авастином в сочетании с интерфероном-α выявлены признаки прогрессирования заболевания, продолжено лечение препаратом II линии - Ниволумабом.

Вес больного - 80 кг. Доза препарата для однократного введения: 80×3=240 мг: 2 флакона по 10 мл (200 мг) + 1 флакон по 4 мл (40 мг).

12.07.2017, 26.07.2017, 9.08.2017, 23.08.2017 в амбулаторном режиме вводили препарат Ниволумаб в дозе 240 мг (2 флакона по 10 мл и 1 флакон 4 мл) в виде 60-минутной в/в инфузии, растворяя в 400 мл 0,9% NaCl.

8.09.2017. КТ исследование. В области ложа правой почки патологических образований не выявлено. Левая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. На уровне L1 - L2 определяется цепочка лимфатических узлов размерами 55×25 мм. В левом легком - два очага размерами 22×20×20 мм и 18×18×16 мм. В правом легком - очаг размерами 15×15×15 мм.

12.09.2017. Больной на амбулаторном приеме в ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

Жалоб на момент осмотра не предъявлял. Общее состояние удовлетворительное. Побочных эффектов не отмечал.

Оценка динамики метастатических очагов по шкале RECISTv 1.1.

Таргетные очаги:

1. Левое легкое: а) 20×20×20 мм; б) 18×18×16 мм.

2. Правое легкое: а) 15×15×15 мм.

3. Лимфатические узлы: 55×25 мм.

Сумма максимальных диаметров: 20 мм+18 мм+15 мм+25 мм=78 мм. По сравнению с предыдущим исследованием отмечалось появление новых очагов, что соответствовало критериям прогрессирования. Сумма максимальных диаметров увеличилась сравнению с предыдущим исследованием на 123%.

Учитывая, что у больного по данным КТ исследования выявлены признаки прогрессирования заболевания, проведено иммунологическое обследование.

15.09.2017. Иммунограмма. IL-10 (спонтанная продукция) - 36 пг/мл, IL-8 (индуцированная продукция) - 1924 пг/мл, IL-4 (спонтанная продукция) - 22 пг/мл, TNF-α (индуцированная продукция) - 618 пг/мл, CD3+CD16+56+ - 90/мм³.

19.09.2017. Больной на амбулаторном приеме ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

Расчет дискриминантных функций:

• $F1=0,0588 \times 36 + 0,026 \times 1924 + 0,0246 \times 22 + 0,0019 \times 618 - 0,0043 \times 90 - 21,6346 = 31,8;$

• $F2=0,0144 \times 36 + 0,0006 \times 1924 + 0,0012 \times 22 + 0,0004 \times 618 + 0,0161 \times 90 - 3,9664 = -0,6$.

$F1 > F2$, что соответствовало критериям псевдопрогрессирования.

Лечение проведено в прежнем режиме. 27.09.2017, 11.10.2017, 25.10.2017, 8.11.2017 в амбулаторном режиме вводили препарат Ниволумаб в дозе 240 мг (2 флакона по 10 мл и 1 флакон 4 мл) в виде 60-минутной в/в инфузии, растворяя в 400 мл 0,9% NaCl.

23.11.2017. КТ исследование. В области ложа правой почки патологических образований не выявлено. Левая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. На уровне L1 - L2 определялась цепочка лимфатических узлов размерами 55×25 мм. В левом легком - два очага размерами 18×18×17 мм и 18×18×16 мм. В правом легком - очаг размерами 15×15×15 мм.

24.11.2017. Больной на амбулаторном приеме в ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

Жалоб на момент осмотра не предъявлял. Общее состояние удовлетворительное. Побочных эффектов не отмечал.

Оценка динамики метастатических очагов по шкале RECISTv 1.1.

Таргетные очаги:

1. Левое легкое: а) 18×18×17 мм; б) 18×18×16 мм.
2. Правое легкое: а) 15×15×15 мм.
3. Лимфатические узлы: 55×25 мм.

Сумма максимальных диаметров: 18 мм+18 мм+15 мм+25 мм=76 мм. По сравнению с предыдущим исследованием отмечалось уменьшение размеров одного из очагов. Сумма максимальных диаметров увеличена по сравнению с надиром (исследование от 3.07.2017, 35 мм) на 117%, что соответствовало критериям прогрессирования.

Учитывая, что у больного по данным КТ исследования выявлены признаки прогрессирования заболевания, проведено иммунологическое обследование.

29.11.2017. Иммунограмма. IL-10 (спонтанная продукция) - 73 пг/мл, IL-8 (индуцированная продукция) - 1312 пг/мл, IL-4 (спонтанная продукция) - 67 пг/мл, TNF-α (индуцированная продукция) - 752 пг/мл, CD3+CD16+56+ - 182/мм³.

1.12.2017. Больной на амбулаторном приеме ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

Расчет дискриминантных функций:

- $F1=0,0588 \times 73 + 0,026 \times 1312 + 0,0246 \times 67 + 0,0019 \times 752 - 0,0043 \times 182 - 21,6346 = 19$;
- $F2=0,0144 \times 73 + 0,0006 \times 1312 + 0,0012 \times 67 + 0,0004 \times 752 + 0,0161 \times 182 - 3,9664 = 1,2$.

$F1 > F2$, что соответствовало критериям псевдопрогрессирования.

Лечение проведено в прежнем режиме. 12.12.2017, 26.12.2017, 9.01.2018, 23.01.2018 в амбулаторном режиме вводили препарат Ниволумаб в дозе 240 мг (2 флакона по 10 мл и 1 флакон 4 мл) в виде 60-минутной в/в инфузии, растворяя в 400 мл 0,9% NaCl.

29.01.2018. Остеосцинтиграфия - без патологии.

7.02.2018. КТ исследование. В области ложа правой почки патологических образований не выявлено. Левая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. На уровне L1 - L2 определялась цепочка лимфатических узлов размерами 55×25 мм. В левом легком - два очага размерами 16×16×15 мм и 15×15×16 мм. В правом легком - очаг размерами 12×12×12 мм.

09.02.2018. Больной на амбулаторном приеме в ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

Жалоб на момент осмотра не предъявлял. Общее состояние удовлетворительное. Во время курса лечения отмечал периодическую тошноту и диарею, которые не требовали медикаментозной коррекции. Коррекции дозы препарата не требовалось.

Оценка динамики метастатических очагов по шкале RECISTv 1.1.

Таргетные очаги:

1. Левое легкое: а) 16×16×15 мм; б) 15×15×16 мм.

2. Правое легкое: а) 12×12×12 мм.

3. Лимфатические узлы: 55×25 мм.

Сумма максимальных диаметров: 16 мм+16 мм+12 мм+25 мм=69 мм. По сравнению с предыдущим исследованием отмечалось уменьшение размеров очагов. Сумма
5 максимальных диаметров увеличена по сравнению с надиром (исследование от 3.07.2017, 35 мм) на 97%, что соответствовало критериям прогрессирования.

Учитывая, что у больного по данным КТ исследования выявлены признаки прогрессирования заболевания, проведено иммунологическое обследование.

15.02.2018. Иммунограмма. IL-10 (спонтанная продукция) - 39 пг/мл, IL-8
10 (индуцированная продукция) - 1556 пг/мл, IL-4 (спонтанная продукция) - 47 пг/мл, TNF-α (индуцированная продукция) - 1200 пг/мл, CD3+CD16+56+ - 393/мм³.

17.02.2018. Больной на амбулаторном приеме ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

Расчет дискриминантных функций:

• $F1 = 0,0588 \times 39 + 0,026 \times 1556 + 0,0246 \times 47 + 0,0019 \times 1200 - 0,0043 \times 393 - 21,6346 = 22,9$;

15 • $F2 = 0,0144 \times 39 + 0,0006 \times 1556 + 0,0012 \times 47 + 0,0004 \times 1200 + 0,0161 \times 393 - 3,9664 = 4,4$.

$F1 > F2$, что соответствовало критериям псевдопрогрессирования.

Лечение проведено в прежнем режиме. 21.02.2018, 7.03.2018, 21.03.2018, 4.04.2018 в амбулаторном режиме вводили препарат Ниволумаб в дозе 240 мг (2 флакона по 10
мл и 1 флакон 4 мл) в виде 60-минутной в/в инфузии, растворяя в 400 мл 0,9% NaCl.

19.04.2018. КТ исследование. В области ложа правой почки патологических образований не выявлено. Левая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. На уровне LI - L2 определялась цепочка лимфатических узлов размерами 55×20 мм. В левом легком - два очага размерами 15×15×15 мм и 11×10×10 мм. В правом легком - очаг размерами 12×12×12 мм.

20.04.2018. Больной на амбулаторном приеме в ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

Жалоб на момент осмотра не предъявлял. Общее состояние удовлетворительное. Частота и выраженность тошноты и диареи прежние. Коррекции дозы препарата не требовалось.

Оценка динамики метастатических очагов по шкале RECISTv 1.1.

30 Таргетные очаги:

1. Левое легкое: а) 15×15×15 мм; б) 11×10×10 мм.

2. Правое легкое: а) 12×12×12 мм.

3. Лимфатические узлы: 55×20 мм.

Сумма максимальных диаметров: 15 мм+11 мм+12 мм+20 мм=58 мм. По сравнению с предыдущим исследованием отмечалось уменьшение размеров очагов. Сумма
35 максимальных диаметров увеличена по сравнению с надиром (исследование от 3.07.2017, 35 мм) на 65,7%, что соответствовало критериям прогрессирования.

Учитывая, что у больного по данным КТ исследования выявлены признаки прогрессирования заболевания, проведено иммунологическое обследование.

26.04.2018. Иммунограмма. IL-10 (спонтанная продукция) - 37 пг/мл, IL-8
40 (индуцированная продукция) - 2365 пг/мл, IL-4 (спонтанная продукция) - 63 пг/мл, TNF-α (индуцированная продукция) - 984 пг/мл, CD3+CD16+56+ - 236/мм³.

27.04.2018. Больной на амбулаторном приеме ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

Расчет дискриминантных функций:

45 • $F1 = 0,0588 \times 37 + 0,026 \times 2365 + 0,0246 \times 63 + 0,0019 \times 984 - 0,0043 \times 236 - 21,6346 = 44,4$;

• $F2 = 0,0144 \times 37 + 0,0006 \times 2365 + 0,0012 \times 63 + 0,0004 \times 984 + 0,0161 \times 236 - 3,9664 = 2,3$.

$F1 > F2$, что соответствовало критериям псевдопрогрессирования.

Лечение проведено в прежнем режиме. 3.05.2018, 17.05.2018, 31.05.2018, 14.06.2018 в

амбулаторном режиме вводили препарат Ниволумаб в дозе 240 мг (2 флакона по 10 мл и 1 флакон 4 мл) в виде 60-минутной в/в инфузии, растворяя в 400 мл 0,9% NaCl.

29.06.2018. КТ исследование. В области ложа правой почки патологических образований не выявлено. Левая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. На уровне L1 - L2 определялась цепочка лимфатических узлов размерами 55×15 мм. В левом легком - очаг размерами 14×14×13 мм и. В правом легком - очаг размерами 10×10×12 мм.

2.07.2018. Остеосцинтиграфия - без патологии.

3.07.2018. Больной на амбулаторном приеме в ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

Жалоб на момент осмотра не предъявлял. Общее состояние удовлетворительное. Частота и выраженность тошноты и диареи без динамики по сравнению с предыдущими курсами. Коррекции дозы препарата не требовалось.

Оценка динамики метастатических очагов по шкале RECISTV 1.1.

Таргетные очаги:

1. Левое легкое: а) 14×14×13 мм.
2. Правое легкое: а) 10×10×12 мм.
3. Лимфатические узлы: 55×15 мм.

Сумма максимальных диаметров: 14 мм+12 мм+15 мм=41 мм. По сравнению с предыдущим исследованием отмечалось исчезновение одного из очагов, уменьшение размеров метастазов в легких и лимфатических узлах. Сумма максимальных диаметров увеличилась по сравнению с надиром (исследование от 3.07.2017, 35 мм) на 11,4%, что соответствовало критериям стабилизации.

Учитывая, что у больного стабилизация заболевания продолжено лечение в прежнем режиме. 10.07.2018, 24.07.2018, 7.08.2018, 21.08.2018 в амбулаторном режиме вводили препарат Ниволумаб в дозе 240 мг (2 флакона по 10 мл и 1 флакон 4 мл) в виде 60-минутной в/в инфузии, растворяя в 400 мл 0,9% NaCl.

6.09.2018. КТ исследование. В области ложа правой почки патологических образований не выявлено. Левая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. На уровне L1 - L2 определялась цепочка лимфатических узлов размерами 55×15 мм. В левом легком - очаг размерами 14×14×13 мм и. В правом легком - очаг размерами 10×10×12 мм.

7.09.2018. Больной на амбулаторном приеме в ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

Жалоб на момент осмотра не предъявлял. Общее состояние удовлетворительное. Частота и выраженность тошноты и диареи прежние. Коррекции дозы препарата не требовалось.

Оценка динамики метастатических очагов по шкале RECISTv 1.1.

Таргетные очаги:

1. Левое легкое: а) 14×14×13 мм.
2. Правое легкое: а) 10×10×12 мм.
3. Лимфатические узлы: 55×15 мм.

Сумма максимальных диаметров: 14 мм+12 мм+15 мм=41 мм. По сравнению с предыдущим исследованием динамики размеров очагов не отмечалось. Сумма максимальных диаметров была увеличена по сравнению с надиром (исследование от 3.07.2017, 35 мм) на 17,1%, что соответствовало критериям стабилизации.

Учитывая, что у больного стабилизация заболевания продолжено лечение в прежнем режиме. 12.09.2018, 26.09.2018, 10.10.2018, 24.10.2018 в амбулаторном режиме вводили препарат Ниволумаб в дозе 240 мг (2 флакона по 10 мл флакон 4 мл) в виде 60-минутной в/в инфузии, растворяя в 400 мл 0,9% NaCl.

8.11.2018. КТ исследование. В области ложа правой почки патологических образований не выявлено. Левая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. На уровне L1 - L2 определялась цепочка лимфатических узлов размерами 55×15 мм. В левом легком - очаг размерами 16×16×17 мм и. В правом легком - очаг

5 размерами 10×10×12 мм.

9.11.2018. Больной на амбулаторном приеме в ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

Жалоб на момент осмотра не предъявлял. Общее состояние удовлетворительное. Частота и выраженность тошноты и диареи без динамики по сравнению с предыдущими курсами. Коррекции дозы препарата не требовалось.

10 Оценка динамики метастатических очагов по шкале RECISTv 1.1.

Таргетные очаги:

1. Левое легкое: а) 16×16×17 мм.

2. Правое легкое: а) 10×10×12 мм.

3. Лимфатические узлы: 55×15 мм.

15 Сумма максимальных диаметров: 17 мм+12 мм+15 мм=44 мм. По сравнению с предыдущим исследованием отмечалось увеличение размеров одного из очагов. Сумма максимальных диаметров увеличена по сравнению с надиром (исследование от 3.07.2017, 35 мм) на 22,9%, что соответствовало критериям прогрессирования.

Учитывая, что у больного по данным КТ исследования выявлены признаки

20 прогрессирования заболевания, проведено иммунологическое обследование.

15.11.2018. Иммунограмма. IL-10 (спонтанная продукция) - 77 пг/мл, IL-8 (индуцированная продукция) - 1984 пг/мл, IL-4 (спонтанная продукция) - 78 пг/мл, TNF-α (индуцированная продукция) - 948 пг/мл, CD3+CD16+56+ - 231/мм³.

16.11.2018. Больной на амбулаторном приеме ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

25 Расчет дискриминантных функций:

• $F1 = 0,0588 \times 77 + 0,026 \times 1984 + 0,0246 \times 78 + 0,0019 \times 948 - 0,0043 \times 231 - 21,6346 = 37,2$;

• $F2 = 0,0144 \times 77 + 0,0006 \times 1984 + 0,0012 \times 78 + 0,0004 \times 948 + 0,0161 \times 231 - 3,9664 = 2,5$.

$F1 > F2$, что соответствовало критериям псевдопрогрессирования.

30 Лечение проведено в прежнем режиме. 22.11.2018, 6.12.2018, 20.12.2018, 9.01.2019 в амбулаторном режиме вводили препарат Ниволумаб в дозе 240 мг (2 флакона по 10 мл и 1 флакон 4 мл) в виде 60-минутной в/в инфузии, растворяя в 400 мл 0,9% NaCl.

15.01.2019. Остеосцинтиграфия - без патологии.

35 24.01.2019. КТ исследование. В области ложа правой почки патологических образований не выявлено. Левая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. На уровне L1 - L2 определяется цепочка лимфатических узлов размерами 55×15 мм. В левом легком - очаг размерами 22×20×20 мм и. В правом легком - очаг размерами 15×15×15 мм.

25.01.2019. Больной на амбулаторном приеме в ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

40 Жалоб на момент осмотра не предъявлял. Общее состояние удовлетворительное. Частота и выраженность побочных эффектов прежние. Коррекции дозы препарата не требовалось.

Оценка динамики метастатических очагов по шкале RECISTv 1.1.

Таргетные очаги:

1. Левое легкое: а) 22×20×20 мм.

45 2. Правое легкое: а) 15×15×15 мм.

3. Лимфатические узлы: 55×15 мм.

Сумма максимальных диаметров: 22 мм+15 мм+15 мм=52 мм. По сравнению с предыдущим исследованием отмечалось увеличение размеров очагов в легких. По

сравнению с предыдущим исследованием сумма максимальных диаметров увеличена на 20,9%. Сумма максимальных диаметров увеличена по сравнению с надиром (исследование от 3.07.2017, 35 мм) на 48,6%, что соответствовало критериям прогрессирования.

5 Учитывая, что у больного по данным КТ исследования выявлены признаки прогрессирования заболевания, проведено иммунологическое обследование.

31.01.2019. Иммунограмма. IL-10 (спонтанная продукция) - 54 пг/мл, IL-8 (индуцированная продукция) - 1000 пг/мл, IL-4 (спонтанная продукция) - 92 пг/мл, TNF- α (индуцированная продукция) - 425 пг/мл, CD3+CD16+56+-654/мм³.

10 1.02.2019. Больной на амбулаторном приеме ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

Расчет дискриминантных функций:

• $F1=0,0588 \times 54 + 0,026 \times 1000 + 0,0246 \times 92 + 0,0019 \times 425 - 0,0043 \times 654 - 21,6346 = 7,8$;

• $F2=0,0144 \times 54 + 0,0006 \times 1000 + 0,0012 \times 92 + 0,0004 \times 425 + 0,0161 \times 654 - 3,9664 = 8,2$.

$F2 > F1$, что соответствовало критериям прогрессирования.

15 Учитывая, что по данным КТ исследования у больного были выявлены признаки прогрессирования заболевания, что подтверждалось значениями дискриминантных функций, продолжено лечение с использованием препарата следующей линии - Эверолимуса.

20 С 11.02.2019 по 7.04.2019 получал Эверолимус по 10 мг в сутки перорально согласно инструкции.

9.04.2019. КТ исследование. В области ложа правой почки патологических образований не выявлено. Левая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. На уровне L1 - L2 определяется цепочка лимфатических узлов размерами 55×15 мм. В левом легком - очаг размерами 20×20×20 мм и. В правом легком - очаг 25 размерами 14×15×15 мм.

11.04.2019. Больной на амбулаторном приеме в ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

Жалоб на момент осмотра не предъявлял. Общее состояние удовлетворительное. Тошнота и диарея сохранялись. Частота и выраженность были такие же, как и при применении Ниволумаба. Коррекции дозы препарата не требовалось.

30 Оценка динамики метастатических очагов по шкале RECISTv 1.1.

Таргетные очаги:

1. Левое легкое: а) 20×20×20 мм.

2. Правое легкое: а) 14×15×15 мм.

3. Лимфатические узлы: 55×15 мм.

35 Сумма максимальных диаметров: 20 мм+15 мм+15 мм=50 мм. По сравнению с предыдущим исследованием - надиром от 24.01.2019 отмечалось уменьшение размеров очагов в легких. По сравнению с предыдущим исследованием сумма максимальных диаметров уменьшилась на 4%, но меньше, чем на 5 мм, что соответствовало критериям стабилизации.

40 Учитывая, что в результате терапии достигнута стабилизация, продолжено лечение в прежнем режиме.

С 15.04.2019 по 9.06.2019 получал Эверолимус по 10 мг в сутки перорально согласно инструкции.

45 11.06.2019. КТ исследование. В области ложа правой почки патологических образований не выявлено. Левая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. На уровне L1 - L2 определяется цепочка лимфатических узлов размерами 55×15 мм. В левом легком - очаг размерами 18×18×18 мм и. В правом легком - очаг размерами 13×14×14 мм.

14.06.2019. Остеосцинтиграфия - без патологии.

18.06.2019. Больной на амбулаторном приеме в ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

Жалоб на момент осмотра не предъявлял. Общее состояние удовлетворительно. Тошнота и диарея сохранялись. Частота и выраженность были такие же, как и при использовании Ниволумаба. Коррекции дозы препарата не требовалось.

Оценка динамики метастатических очагов по шкале RECISTv 1.1.

Таргетные очаги:

1. Левое легкое: а) 18×18×18 мм.

2. Правое легкое: а) 13×14×14 мм.

3. Лимфатические узлы: 55×15 мм.

Сумма максимальных диаметров: 18 мм+14 мм+15 мм=47 мм. По сравнению с предыдущим исследованием отмечалось уменьшение размеров очагов в легких на 6%, но меньше, чем на 5 мм. По сравнению с надиром в период использования Эверолимуса (исследование от 24.01.2019, 52 мм) сумма максимальных диаметров уменьшилась на 9,6%, что соответствовало критериям стабилизации.

Учитывая, что в результате терапии достигнута стабилизация, продолжено лечение в прежнем режиме.

С 24.06.2019 по 18.08.2019 получал Эверолимус по 10 мг в сутки перорально согласно инструкции.

22.08.2019. КТ исследование. В области ложа правой почки патологических образований не выявлено. Левая почка - без патологии. Органы брюшной полости - без патологии. На уровне L1 - L2 определялась цепочка лимфатических узлов размерами 55×15 мм. В левом легком - очаг размерами 18×18×18 мм и. В правом легком - очаг размерами 13×13×14 мм.

18.06.2019. Больной на амбулаторном приеме в ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

Жалоб на момент осмотра не предъявлял. Общее состояние удовлетворительно. Тошнота и диарея сохранялись. Частота и выраженность были такие же, как и при использовании Ниволумаба. Коррекции дозы препарата не требовалось.

Оценка динамики метастатических очагов по шкале RECISTv 1.1.

Таргетные очаги:

1. Левое легкое: а) 18×18×18 мм.

2. Правое легкое: а) 13×13×14 мм.

3. Лимфатические узлы: 55×15 мм.

Сумма максимальных диаметров: 18 мм+14 мм+15 мм=47 мм. По сравнению с предыдущим исследованием динамики не отмечалось. По сравнению с надиром в период использования Эверолимуса (исследование от 24.01.2019, 52 мм) сумма максимальных диаметров уменьшилась на 9,6%, что соответствовало критериям стабилизации.

Учитывая, что в результате терапии достигнута стабилизация, продолжено лечение в прежнем режиме.

В настоящее время больной жив, находится под наблюдением ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ им. акад. А.М. Гранова и продолжает лечение. От момента начала лечения Ниволумабом прошло 26 месяцев. Время до прогрессирования составило 17 месяцев.

К настоящему времени предложенный способ прошел клиническую апробацию у 43 больных диссеминированным ПКР, получавших лечение во второй линии на фоне прогрессирования после ингибиторов тирозин-киназ, ингибиторов ангиогенеза или химиоиммунотерапии: 16 (37%) больных с благоприятным, 17 (40%) - с промежуточным и 10 (23%) - с неблагоприятным прогнозом по MSKCC. Данные 12 больных использованы для разработки метода, 31 - для валидации. У всех больных при выявлении

рентгенологических признаков прогрессирования заболевания проводилась дифференциальная диагностика между истинным и псевдопрогрессированием путем расчета дискриминантных функций в среднем 5 раз (от 1 до 12) в подгруппе с наилучшим общим ответом после прогрессирования в виде частичного ответа, 6 раз (от 2 до 14) в подгруппе со стабилизацией и 2 раза (1-2) в подгруппе с прогрессированием. Медиана времени от псевдопрогрессирования до истинного в подгруппе со стабилизацией (наилучший общий ответ) составила 24,2 мес., а в подгруппе с частичным ответом медиана не достигнута, что связано с тем, что большинство больных в настоящее время живы и продолжают лечение. Все больные с частичным ответом и более половины больных со стабилизацией в виде наилучшего общего ответа живы, поэтому медиана выживаемости, рассчитанная с момента псевдопрогрессирования до смерти, не достигнута. При этом средняя продолжительность жизни умерших больных в подгруппе со стабилизацией составила 26 месяцев, а с прогрессированием - 21 месяц, что значительно превосходит показатели, достигнутые в прототипе и известных аналогах.

Способ по сравнению с известными аналогами имеет ряд существенных преимуществ:

1. Позволяет улучшить непосредственные результаты лечения больных с диссеминированным ПКР.
2. Позволяет увеличить продолжительность жизни больных.
3. Основан на использовании современных достижений молекулярной биологии и клеточной иммунологии.

Способ лечения диссеминированного ПКР разработан в группе молекулярно-биологического прогнозирования и индивидуализации лечения ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ им. акад. А.М. Гранова и к настоящему времени прошел клиническую апробацию у 43 пациентов с положительным результатом.

Способ лечения диссеминированного почечно-клеточного рака

Таблица 1.

Фаза	Число больных	Критерии оценки	«Рентгенологическое» прогрессирование	ПП	ИП
I	1	RECIST 1.0	1	1	0
I	34	RECIST 1.0	9	3 (33%)	6 (66%)
II	168	RECIST 1.1	35	25 (71, 4%)	10 (28,6%)
III	406	RECIST 1.1	153	82 (53, 6%)	71(46,4%)

ИП – истинное прогрессирование; ПП – псевдопрогрессирование.

Таблица 2.

Характеристика		Больные, получавшие Ниволумаб после прогрессирования (n=153)	Больные, не получавшие Ниволумаб после прогрессирования (n=163)
Медиана возраста (диапазон)		62 (29 - 85)	63 (23 - 85)
Пол	Мужчины	116 (76%)	128(79%)
	Женщины	27(24%)	35(21%)
Прогноз по MSKCC	Благоприятный	58 (38%)	50(31%)
	Промежуточный	70(46%)	82(50%)
	Не благоприятный	25(16%)	31(19%)
Статус по Карновскому (%)	>90	110(72%)	102(63%)
	70 - 80	43(28%)	60(37%)
Число оцениваемых очагов (таргетных и не таргетных)	1	21(14%)	23(14%)
	≥2	132(86%)	140(86%)
Предшествующая лучевая терапия		39(25%)	49(30%)
Предшествующие режимы терапии	1	113(74%)	131(80%)
	2	38(26%)	32(20%)

MSKCC – MemorialSloan-KetteringCancerCenter

Способ лечения диссеминированного почечно-клеточного рака

Таблица 3.

Характеристика		Больные, получавшие Ниволумаб после прогрессирования (n=153)	Больные, не получавшие Ниволумаб после прогрессирования (n=163)
Статус по Карновскому (%)	>90	111(73%)	81(50%)
	70 - 80	41(26%)	78(48%)
	< 70	1	4(2%)
Изменение статуса по Карновскому (%)	Ухудшение	26(17%)	44(27%)
	Улучшение	24(16%)	12(7%)
Опухолевые очаги	Увеличение таргетных очагов	84(55%)	71(44%)
	Новые очаги	63(41%)	72(44%)
	Увеличение таргетных и появление новых очагов	18(12%)	25(15%)
Органы, в которых выявлялись новые очаги	Легкие	21(14%)	22(13%)
	Лимфатические узлы	15(10%)	15(9%)
	Кости	8(5%)	24(15%)
	Печень	8(5%)	11(7%)
Наилучший общий ответ до первичного прогрессирования	Полный ответ	-	1
	Частичный ответ	31(20%)	22(14%)
	Стабилизация	51(33%)	65(40%)
	Прогрессирование	70(46%)	64(39%)
	Невозможно оценить	1	11(7%)
Медиана времени до клинического ответа, мес.		1,9(1,7 – 9,2)	3,7(1,4 – 11,1)
Медиана длительности клинического ответа, мес.		5,6(3,9 – 7,5)	7,0(2,2 – 7,7)

Способ лечения диссеминированного почечно-клеточного рака

Таблица 4.

Характеристика		Уменьшение суммы максимальных диаметров очагов $\geq$ 30% после продолжения лечения Ниволумабом (n=20)	Уменьшение суммы максимальных диаметров очагов <30% после продолжения лечения Ниволумабом (n=133)
Медиана возраста		60 (29 - 71)	62 (36 - 85)
Прогноз по MSKCC	Благоприятный	11 (55%)	47(35%)
	Промежуточный	8 (40%)	62(47%)
	Не благоприятный	-	24(18%)
Статус по Карновскому (%)	>90	16(80%)	94(71%)
	70 - 80	4(20%)	39(29%)
Наиболее частые локализации метастатических очагов	Легкие	15(75%)	58(44%)
	Лимфатические узлы	7(35%)	46(35%)
	Печень	3(15%)	30(23%)
	1	16 (80%)	97(73%)
	2	4(20%)	36(27%)
Предшествующая системная терапия	Сунитиниб	11(55%)	90(68%)
	Пазопаниб	3(15%)	33(25%)
	Акситиниб	2(10%)	14(11%)
	Интерлейкин-2	2(10%)	9(7%)
	Сорафениб	1(5%)	12(9%)
Медиана выживаемости с 4-недели прогрессирования до смерти, мес.		20,4	12,2
Медиана выживаемости с момента рандомизации до смерти, мес.		28,1	15,3

MSKCC – MemorialSloan-KetteringCancerCenter

Способ лечения диссеминированного почечно-клеточного рака

Таблица 5.

	Компонентный состав системной химиоиммунотерапии					
	2 компонента	3 компонента			4 компонента	5 компонентов
	Р + (Ц или Э)	К + И + (Ц или Э)	Р+И+ (Ц или Э)	Р + И + 5- FU	Р + И + К + (Ц или Э)	Р + И + К + + Э + Н
Число циклов	53 (4,9 %)	94 (8,7)	119 (11 %)	183 (16,9)	341 (31,1)	296 (27,4)

Р - Ронколейкин; И - интерферон; Ц - Циклофосфан; Э - Эндоксан; К - Кселода; 5 - FU - 5 - фторурацил; Н - Неовастэт.

Таблица 6.

Фактор риска	Интервал, определяющий риск
Лактат дегидрогеназа	> 1.5 раза выше нормы (N<200 U/l)
Гемоглобин	<нормы (<13 g/dl – мужчины; <11,5 g/dl - женщины)
Скорректированный кальций (концентрация кальция – 0,707 x концентрация альбумина)	> 10 mg/dl
Статус по Карновскому	< 80 %
Предшествующая нефрэктомия	Нет

0 – благоприятный прогноз; 1-2 – относительно неблагоприятный; 3 и более – неблагоприятный.

Способ лечения диссеминированного почечно-клеточного рака

Таблица 7.

	Лечение	Число больных	«Рентгенологическое» прогрессирование	ИП	ПП
Разработка	Ронколейкин + Интерферон-α + Кселода + Эндоксан + Неовастэт	72	49	28 (57%)	21 (43%)
	Рефнот + Эндоксан + Альфарона	32	22	14 (64%)	8 (36%)
	Ниволумаб	12	8	3 (38%)	5 (62%)
Валидация	Рефнот + Эндоксан + Альфарона	46	32	18 (56%)	14 (44%)
	Ниволумаб	31	18	7 (39%)	11 (61%)

Способ лечения диссеминированного почечно-клеточного рака

Таблица 8.

Фенотип	Субпопуляция лимфоцитов	Референсный интервал. Относительное содержание (%)	Референсный интервал. Абсолютное содержание ($\times 10^9/\text{л}$)
CD3+CD16–	Зрелые Т-лимфоциты	52 – 76	950 – 1800
CD3+CD8+	Цитотоксические лимфоциты	23 – 40	450 – 850
CD3+CD4+	Т-хелперы	31 – 46	570 – 1100
CD4+CD8+	Дубль-позитивные Т-клетки	0,1 – 1,1	5 – 15
CD3–CD16+CD56+	Натуральные киллеры	9 – 19	180 – 420
CD3-CD8+;	Активированные натуральные киллеры	1,5 – 6	18 – 150
CD16+CD56+HLA DR+		0 – 5	0 – 120
CD3+CD16+CD56+	TNK – Клетки	0,1 – 8	5 – 200
CD19+	В-лимфоциты	6 – 18	150 – 450
CD25+	Клетки с рецепторами к интерлейкину – 2	2 – 11	90 – 300
CD95+	Клетки с маркерами апоптоза	2 – 7	50 – 160
CD4+CD25+FoxP3	Т- регуляторные клетки (Treg)	0,3 – 10	0 – 110
CD3+ HLA DR+	Активированные Т-клетки	0 – 5	0 – 120
HLA DR+	Активированные антиген-презентирующие клетки	6 – 22	150 – 550
$\alpha\beta$ – Т	Альфа/бета Т - клетки	60 – 80	925 – 1965
$\gamma\delta$ – Т	Гамма/дельта Т – клетки	2 – 7	20 – 115

Референсный интервал содержания лимфоцитов периферической крови:

относительное содержание – от 19 до 37 %, абсолютное – от 1200 до 2500 $\times 10^9/\text{л}$.

Способ лечения диссеминированного почечно-клеточного рака

Таблица 9.

Цитокин	Референсный интервал		
	Спонтанная продукция	Индукцированная продукция	Концентрация в сыворотке
Интерлейкин-1 β (IL-1, пг/мл)	0 – 50	1000 – 5000	0 – 50
Интерлейкин-2 (IL-2, пг /мл)	0 – 5	10 – 100	0
Интерлейкин-4 (IL-4, пг/мл)	0 – 50	100 – 400	0 – 50
Интерлейкин-6 (IL-6, пг/мл)	0 – 50	1000 – 3000	0 – 50
Интерлейкин-8 (IL-8, пг/мл)	0 – 100	1000 – 5000	0 – 50
Интерлейкин-10 (IL-10, пг/мл)	0 – 50	100 – 400	0 – 50
Интерлейкин-12 (IL-12, пг/мл)	0 – 50	100 – 600	0 – 50
Интерферон- α (IFN- α , пг/мл)	0 – 50	100 – 500	0 – 50
Интерферон- γ (IFN- γ , пг/мл)	0 – 50	1000 – 5000	0 – 50
Фактор некроза опухолей- α (TNF- α , пг/мл)	0 – 50	500 – 1500	0 – 50

Способ лечения диссеминированного почечно-клеточного рака

Таблица 10.

Однофакторный анализ	Многофакторный анализ
IL-10 (спонтанная, индуцированная продукция, концентрация в сыворотке)	IL-10(спонтанная продукция)
IL-8 (спонтанная, индуцированная продукция, концентрация в сыворотке)	IL-8(индуцированная продукция)
IL-4 (спонтанная, индуцированная продукция)	IL-4 (спонтанная продукция)
TNF- α (спонтанная, индуцированная продукция)	TNF- α (индуцированная продукция)
CD3+CD16+56+	CD3+CD16+56+
IFN- γ (спонтанная, индуцированная продукция)	-
IL-12 (спонтанная продукция)	
CD4+CD25+FoxP3	
HLA DR+	

Способ лечения диссеминированного почечно-клеточного рака

Таблица 11.

Характеристика	Наилучший общий ответ после первичного прогрессирования	
	PR (n=9)	SD (n=23)
Медиана возраста (диапазон)	62 (51 - 72)	59 (47 - 68)
Пол	Мужчины	6 (66%)
	Женщины	3 (34%)
Прогноз по MSKCC	Благоприятный	5 (56%)
	Промежуточный	4(44%)
	Не благоприятный	-
Статус по Карновскому (%)	>90	6(66%)
	70 - 80	3(34%)
	<70	-
Динамка статуса по Карновскому (%)	Ухудшение	-
	Улучшение	1
	Без динамики	8 (90%)
Предшествующее системное лечение	Сунитиниб	6(66%)
	Сорафениб	-
	Авастин + IFN-α	2 (28%)
	ХИТ	1
Локализация метастатических очагов	Легкие	7 (78%)
	Лимфатические узлы	6 (66%)
	Печень	3 (34%)
	Кости	5 (56%)
Медиана времени от ПП до ИП, мес.	Не достигнута	24,2
Расчет дискриминантных функций, число, медиана (диапазон)	5 (1 - 12)	6 (2 - 14)
Медиана выживаемости с 4-недели прогрессирования до смерти, мес.	Не достигнута	Не достигнута
Средняя продолжительность жизни умерших больных, мес.	-	26

Способ лечения диссеминированного почечно-клеточного рака

Таблица 12.

Таргетные очаги	Не таргетные очаги	Новые очаги	Общий ответ
CR	CR	-	CR
CR	не CR/не PD	-	PR
CR	NE	-	PR
PR	Не PD или NE	-	PR
SD	Не PD или NE	-	SD
PD	любой	+/-	PD
Любой	PD	+/-	PD
Любой	Любой	+	PD

CR– полный ответ, PR– частичный ответ, SD– стабилизация, PD – прогрессирование, NE– невозможно определить.

(57) Формула изобретения

Способ лечения диссеминированного почечно-клеточного рака посредством препарата Ниволумаб в дозе 3 мг/кг массы один раз в две недели восьминедельными циклами с компьютерно-томографическим обследованием больного после каждого цикла, отличающийся тем, что при наличии рентгенологических признаков прогрессирования заболевания у больного определяют уровни спонтанной продукции IL-10 (X1), индуцированной продукции IL-8 (X2), спонтанной продукции IL-4 (X3), индуцированной продукции TNF- α (X4) и абсолютную концентрацию натуральных киллеров с рецепторами Т-лимфоцитов (CD3+CD16+56+, X5), по полученным значениям рассчитывают дискриминантные функции:

$$\bullet F1=0,0588 \times X1 + 0,026 \times X2 + 0,0246 \times X3 + 0,0019 \times X4 - 0,0043 \times X5 - 21,6346,$$

$\bullet F2=0,0144 \times X1 + 0,0006 \times X2 + 0,0012 \times X3 + 0,0004 \times X4 + 0,0161 \times X5 - 3,9664$ и при $F1 > F2$ у больного устанавливают псевдопрогрессирование и продолжают лечение в прежнем режиме, а при $F2 > F1$ лечение осуществляют препаратом Эверолимус, который вводят в дозе 10 мг в сутки перорально в виде восьминедельных циклов до прогрессирования.