Рецептор фактора роста фибробластов 1-го типа как мишень целенаправленной терапии почечно-клеточного рака

И.В.Тимофеев
Бюро по изучению рака почки, Общество онкологов-химиотерапевтов, Москва

Резюме
Патогенетический путь фактора роста фибробластов и его рецепторов имеет большое значение в развитии и прогрессировании почечно-клеточного рака. Различные его компоненты рассматриваются в качестве мишеней таргетной терапии. Возможно, в ближайшем будущем появятся новые препараты, которые повысят общую эффективность терапии метастатического рака почки и других опухолей.
Ключевые слова: почечно-клеточный рак, рецептор фактора роста фибробластов 1-го типа, резистентность, таргетная терапия, ангиогенез.

Type 1 fibroblast growth receptor factor as targeted therapies objective for renal cell cancer
I.V.Timofeev

Summary
Pathogenetic pathway of fibroblast growth factor and its receptors are of great importance in the development and progression of renal cell cancer. Its various components are considered as r targeted therapies objectives. Perhaps in the nearest future new products will enhance the overall effectiveness of treatment of metastatic kidney cancer and other tumors.
Key words: renal cell carcinoma, type 1 fibroblast growth receptor factor, resistance, targeted therapy, angiogenesis.

Сведения об авторе
Тимофеев Илья Валерьевич – дир. Бюро по изучению рака почки, дир. Общества онкологов-химиотерапевтов, член научного комитета Международной ассоциации по борьбе с раком почки

Основные мишени таргетной терапии рака почки

Почечно-клеточный рак (ПКР) – опухоль, чувствительная к таргетной терапии. Основными мишенями таргетных препаратов являются рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR1-3), сам фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и внутриклеточный белок mTOR, обеспечивающий клеточный рост и выживание опухолевых клеток. Для развития опухоли в равной степени важна экспрессия VEGFR как на клетках рака почки, так и на клетках сосудов [1]. Сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб относятся к ингибиторам VEGFR, эверолимус и темсиролимус блокируют комплекс mTOR, а бевацизумаб связывает VEGF. Несмотря на безусловные преимущества таргетной терапии, в некоторых случаях она оказывается неэффективной, а в других – эффект ее непродолжительным, не более 4–12 мес (табл. 1).

Большинство авторов объясняют резистентность опухоли активацией параллельных патогенетических путей в клетках ПКР и эндотелиоцитах или появлением активирующих мутаций [2–4]. Патогенетический путь фактора роста фибробластов (ФРФ) и его рецепторов представляется альтернативным в проведении сигнала в клетку и играет важную роль в устойчивости ПКР к лекарственному лечению.

Семейство ФРФ

Семейство ФРФ участвует в физиологических процессах, таких как ангиогенез, миграция, пролиферация, дифференцировка и выживаемость различных клеток. Семейство насчитывает 18 факторов, которые условно можно разделить на 2 группы: классические (ФРФ 1–10, 16–18 и 20) и гормоноподобные (ФРФ 19, 21 и 23) [5]. ФРФ связываются специфически с рецепторами фактора роста фибробластов (ФРФР), представленными 5 типами.

ФРФР 1–4-го типа являются типичными рецепторами с тирозинкиназной активностью, т.е. внутриклеточная часть представлена тирозинкиназой. В основе процессов активации тирозинкиназы и дальнейшей передачи сигнала внутри клетки лежат процессы фосфорилирования, присущие для всех подобных рецепторов. Экстрацеллюлярная часть ФРФР состоит из 3 иммуноглобулинподобных доменов; домены II и III содержат лиганд-связывающий регион. Благодаря альтернативному сплайсингу до-

Таблица 1. ВБП в исследованиях эффективности таргетных препаратов при мПКР III фазы

Исследование	ВБП, медиана, мес	Авторы
Акситиниб vs сорафениб	12,1/6,5	B.Rini и соавт. Lancet 2011
Сунитиниб vs интерферон	11/5	R.Motzer и соавт. NEJM 2007
Пазопаниб vs плацебо	11,1/2,8	Sternberg и соавт. JCO 2010
Бевацизумаб + интерферон vs интерферон	10,2/5,4	B.Escudier и соавт. Lancet 2007
Темсиролимус vs интерферон	5,5/3,1	Hudes и соавт. NEJM 2007
Сорафениб vs плацебо	5,5/2,8	Escudier и соавт. NEJM 2007
Эверолимус vs плацебо	4,0/1,9	R.Motzer и соавт. Lancet 2008

мен III изменяет форму и находится в двух состояниях – IIIb и IIIc. Это может влиять на силу связывания с лигандом и активность терапевтических агентов, направленных против рецептора [6, 7]. Более того, существуют сведения о различной пролиферативной активности клеток опухоли при связывании ФРФ с различными субъединицами домена IIIc – 1α или 1β [8].

ФРФ относятся к группе гепарин-связывающих белков. Для того чтобы передать сигнал в клетку и активировать внутриклеточные процессы, ФРФ должен связаться с рецептором и гепаран сульфатом на поверхности клетки [9]. Это отличает механизм активации рецептора ФРФ от других факторов, в частности VEGF, для которого гепаран сульфат не нужен. Гормоноподобные ФРФ имеют низкую аффинность к гепаран сульфату.

При связывании ФРФ с рецептором происходит активация основных внутриклеточных путей RAS–RAF–MAPK и PI3K–AKT–mTOR с распространением сигнала в ядро [10].

Значение пути ФРФ/ФРФР в патогенезе рака почки

Для оценки роли ФРФ в патогенезе ПКР, а также в развитии резистентности к стандартной таргетной терапии был проведен ряд исследований.

ФРФР у больных раком почки

Стандартный иммуногистохимический анализ (ИГХ) для оценки экспрессии ФРФР 1 и 2-го типов (ФРФР-1/ФРФР-2) проводили на срезах с парафиновых блоков опухолей 140 больных ПКР. Результаты сравнивали с экспрессией ФРФР на клетках неизмененной паренхимы почки (n=40) [11]. Экспрессия ФРФР-1 была выявлена в 98% случаев на клетках первичной опухоли почки и в 82,5% случаев – на клетках метастазов ПКР в лимфатические узлы. Во всех случаях интенсивность окрашивания при ИГХ была высокой (3+), что свидетельствует о сильной экспрессии рецептора (рис. 1).

В 68% получено ядерное окрашивание. Экспрессия ФРФР 1 на клетках неизмененной ткани почки была выявлена только в 1 (2,5%) случае. Отличия с ПКР высоко достоверны (p=0,001). ФРФР-2 был экспрессирован только в 4% случаев при первичной опухоли и в 5% – при метастатическом ПКР (мПКР). В норме экспрессия ФРФР-2 не была обнаружена (отличия с ПКР недостоверны; p=0,8). Таким образом, данное исследование подтвердило предположение о гиперэкспрессии ФРФР-1 (как на клетках первичной опухоли, так и в метастазах ПКР у более 80% больных) и отсутствие рецептора на клетках «здоровой» паренхимы почки.

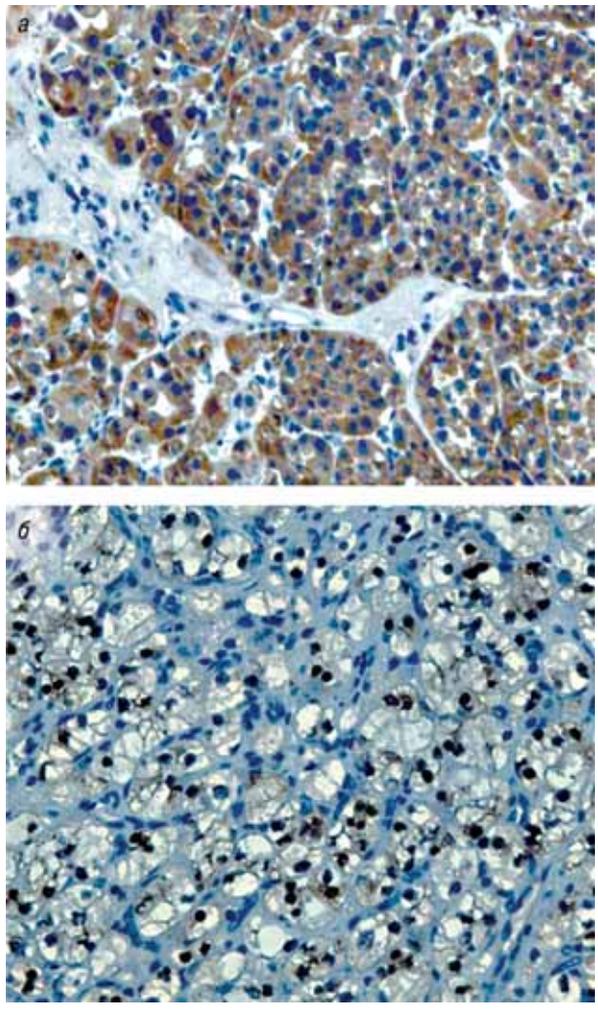
В многофакторном анализе изучалось влияние экспрессии ФРФР-1 на выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с мПКР, получавших таргетную терапию сорафенибом [12]. В исследование были включены 40 пациентов. У пациентов с экспрессией ФРФР-1 отмечено снижение показателей ВБП (p=0,0452).

В другом исследовании оценивалась экспрессия/мутация ФРФР-2 у пациентов с папиллярным ПКР [13]. Частота экспрессии ФРФР-2 составила только 8,5% (у 3% выявлено ядерное окрашивание). Мутация ФРФР-2 (тип мутации S252W) определена у 1 из 62 (1,6%) больных. Результаты свидетельствуют о низкой частоте экспрессии и мутации ФРФР-2 у больных папиллярным раком почки.

Возможная роль ФРФР-3 в патогенезе рака почки оценивалась в исследовании C.Stoehr и соавт. [14]. Оценка мутационной активности ФРФР-3 проводилась в 238 образцах первичной опухоли почки (различные гистологические типы). Изменений ФРФР-3 выявлено не было, тем самым авторы отрицают вовлечение ФРФР-3 в развитие ПКР.

Известно, что опухолевый супрессор VHL, мутация которого происходит в клетках рака почки, является негативным регулятором субъединиц HIFα, что приводит к избыточному образованию VEGF и повышению экспрессии VEGFR в клетках ПКР. Недавно было показано, что VHL реализует свое действие не только через HIFα. В клетках, в которых отсутствует или мутирован VHL, происходит нарушение эндоцитоза ФРФР-1, и он аккумулируется в активной форме на поверхности клетки, тем самым способствуя пролиферации [15].

Рис. 1. *а* – выраженная экспрессия ФРФР-1 на клетках хромофобного ПКР (коричневый цвет); *б* – интернализация ФРФР-1 в клетках светлоклеточного ПКР (ядерное окрашивание – коричневый цвет).



Полученные данные об активности различных типов ФРФР на клетках ПКР свидетельствуют о значимости ФРФР-1 и второстепенной роли ФРФР-2. Следовательно, с клинической точки зрения для терапии ПКР необходимо использовать агенты, специфически связывающиеся с ФРФР-1. Применение при ПКР мультитаргетных препаратов, ингибирующих все типы ФРФР, является сомнительным в силу отсутствия мишеней (ФРФР-2, 3) на клетках рака почки: увеличивается токсичность без влияния на эффективность.

Сравнение концентрации ФРФ у больных мПКР и здоровых людей

ФРФ-1 и ФРФ-2 являются основными факторами, активирующими ФРФР-1. Оценка концентрации лигандов у больных ПКР и здоровых людей проводилась в нескольких исследованиях.

Методом ELISA была оценена концентрация ФРФ-1/ФРФ-2 в плазме больных ПКР (n=20), имеющих не более одного органа, пораженного метастазами, и не получавших ранее лечение, а также в плазме здоровых добровольцев (n=18) [16]. Установлено, что в крови здоровых людей уровни обоих ФРФ были достоверно ниже по сравнению с больными мПКР (табл. 2). Наибольшие различия были продемонстрированы для ФРФ-2 (p=0,00033).

Таблица 2. Концентрация ФРФ-1 и ФРФ-2 у пациентов с мПКР до начала лечения и у здоровых добровольцев

	Здоровые добровольцы	Пациенты с мПКР	*p*
ФРФ-1, медиана, пг/мл	1,7	4,8	0,03
ФРФ-2, медиана, пг/мл	0,2	6,9	<0,001

Таблица 3. Характеристика исследуемых групп

Группа	Число животных	Стимулирующий фактор	Лечение
Негативный контроль	10	Нет	Нет
Позитивный контроль	10	VEGF-A	Нет
Позитивный контроль	10	ФРФ-2	Нет
Лечебная	10	VEGF-A	Бевацизумаб
Лечебная	10	ФРФ-2	Бевацизумаб
Лечебная	10	VEGF-A	Сунитиниб
Лечебная	10	ФРФ-2	Сунитиниб

Повышение концентрации ФРФ-2 более чем в 2 раза в крови больных мПКР отмечается перед прогрессированием на фоне терапии сунитинибом [17]. В это исследование были включены 85 пациентов, получающих сунитиниб, у которых методом ELISA проводилась оценка уровня интерлейкина-6, ФРФ-2 и HGF до начала и в процессе терапии.

У 38 больных мПКР в крови методом ELISA была проанализирована концентрация ФРФ-2 и VEGF-A как основных факторов, обладающих проангиогенной активностью, до начала и в процессе терапии сунитинибом [18]. Медиана концентрации ФРФ-2 до лечения составила 4,5 пг/мл. Медиана концентрации VEGF-A до лечения была 320 пг/мл. У пациентов с прогрессированием болезни после 2 циклов лечения сунитинибом было выявлено достоверное повышение концентрации ФРФ-2 в плазме (медиана повышения 9,21 пг/мл; p=0,001), при этом у пациентов, которые имели ответ на лечение или стабилизацию болезни, изменений в уровне ФРФ-2 не было (p=0,2). Концентрация VEGF-A достоверно увеличилась у пациентов с ответом на лечение сунитинибом (медиана повышения 107 пг/мл; p=0,033), что является известным благоприятным фактором. Изменений в уровне VEGF-A у пациентов с прогрессированием не выявлено (p=0,8). Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что изменение концентрации ФРФ-2, возможно, является предиктором прогрессирования болезни у пациентов, получающих анти-VEGF-терапию (в частности, сунитиниб), а изменение уровня VEGF-A может указывать на благоприятное течение болезни.

В другой работе методом вестерн-блот оценивалось содержание ФРФ-2 в ткани здоровой почки, в ПКР, а также в сальнике [19]. Наибольшее содержание ФРФ-2 было обнаружено в сальнике и опухоли почки по сравнению со здоровой тканью почки (42, 24, 18 мкг соответственно; p<0,05). Кроме того, ФРФ-2 ткани сальника и рака почки имел большую митогенную (96, 68, 38%; p<0,05) и ангиогенную (5,5, 2,7 и 1,6 сосудов; p<0,05) активность. Авторы предполагают, что ФРФ-2 может обладать аутокринным действием при развитии рака почки.

Негативная роль ФРФ в развитии метастазов ПКР в костях (через активацию васкуляризации) описывается в нескольких публикациях [20, 21].

Влияние ФРФ/ФРФР-1 на ангиогенез при лечении препаратами, ингибирующими VEGF/рецептор VEGF

Как было отмечено, препараты, блокирующие путь VEGF/VEGFR, являются стандартным лечением мПКР. Несмотря на их эффективность, через некоторое время развивается прогрессирование болезни. Одним из механизмов развития резистентности может быть независимая активация ФРФ/ФРФР-1 пути не только в клетках ПКР, но и в сосудах, питающих опухоль. В связи с тем что первой

Рис. 2. Ангиогенез в роговице: *а* – ФРФ, VEGF-негативный; *б* – ФРФ-позитивный; *в* – VEGF-позитивный; *г* – ФРФ и сунитиниб; *д* – ФРФ и бевацизумаб; *е* – VEGF и сунитиниб; *ж* – VEGF и бевацизумаб. Микрофотография: сосуды выглядят, как черные линии.

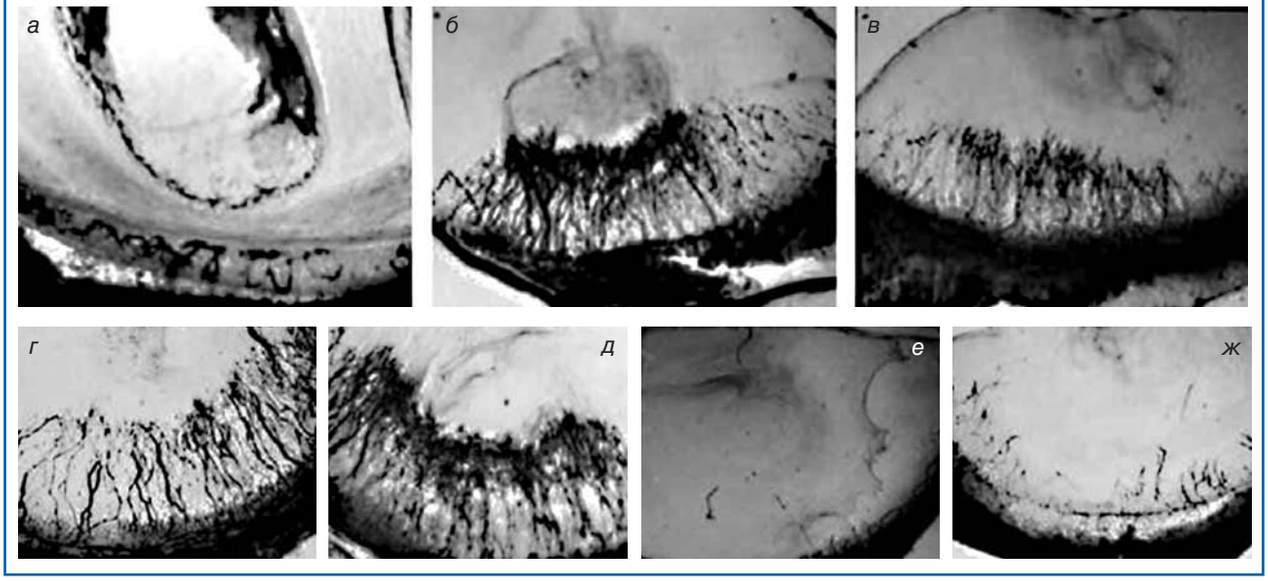


Таблица 4. Препараты, блокирующие ФРФ/ФРФР

	ФРФР-1, IC50/Kd	ФРФР-2, IC50/Kd	ФРФР-3, IC50/Kd	Другие мишени	Этап изучения
Мультитаргетные низкомолекулярные ингибиторы					
Ponatinib [37]	4	3	33	PDGFR, VEGFR	Зарегистрирован для терапии ХМЛ в 2012 г.
Dovitinib [38]	8	–	9	VEGFR, FLT3, c-kit, PDGFR	Безуспешно завершена III фаза КИ для ПКР [52]
Brivanib [39]	148	125	68	VEGFR	Завершена III фаза КИ для КРР (негативно) [45]; проводится III фаза КИ для ГЦК
Nintedanib [40]	69	38	108	PDGFR, VEGFR	В комбинации с доцетакселом во 2-й линии показал эффективность в III фазе КИ при НМРЛ [46]; показал эффективность во II фазе КИ при ПКР [47]; проводится III фаза КИ для рака яичников
Lenvatinib [41]	46	–	–	PDGFR, VEGFR	В комбинации с дакарбазином показал эффективность во II фазе КИ при меланоме с диким типом BRAF [48]; также продемонстрировал эффективность при медуллярном РЩЖ во II фазе КИ [49]
LY2874455 [42]	2,8	2,6	6,4	VEGFR	Проводится КИ I фазы
Специфические низкомолекулярные ингибиторы					
AZD4547 [43]	0,2	2,5	1,8	–	Проводится поисковое КИ для РМЖ, рака желудка, НМРЛ
BGJ398 [44]	0,9	1,4	1,0	–	КИ I фазы
Моноклональные антитела					
OM-RCA-01[50]	1,59	–	–	–	Успешно завершены доклинические исследования эффективности при ПКР [56]
GP369 [51]	–	<10	–	–	Завершены доклинические исследования эффективности при раке желудка [51]
IMC-A1 [59]	1,0	–	–	–	NA
PRO-001 [60]	–	–	+ (Kd-NA)	–	Завершены доклинические исследования эффективности при множественной миеломе [60]
R3Mab [61]	–	–	+ (Kd-NA)	–	NA
HuGAL-FR21 [62]	–	–	–	ФРФ-2	Завершены доклинические исследования эффективности при раке желудка [62]
FP-1039/ GSK3052230 [63]	–	–	–	ФРФ разных типов	Планируется КИ Ib фазы в комбинации с химиотерапией при НМРЛ [64]

Примечание. ХМЛ – хронический миелобластный лейкоз; КРР – колоректальный рак; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; РЩЖ – рак щитовидной железы; РМЖ – рак молочной железы; NA – сведений нет; IC50 – 50% ингибирующая концентрация (нмоль/л) – для низкомолекулярных ингибиторов (чем ниже IC50, тем сильнее ингибитор); Kd – константа диссоциации (нМ) – для моноклональных антител (чем ниже Kd, тем выше аффинность антитела).

распространение получила терапия, направленная на VEGF/VEGFR, влияние ФРФ/ФРФР-1 на неоангиогенез изучалось меньше, несмотря на то что в нескольких исследованиях показано: ФРФ является более мощным стимулятором ангиогенеза, чем VEGF и PDGF [22–25].

ФРФР-1 в отличие от других рецепторов ФРФ сильно экспрессирован на эндотелиальных клетках [26, 27]. Экспериментальные данные свидетельствуют о значении пути ФРФ/ФРФР-1 в развитии сосудов в опухоли [28, 29]. ФРФР-1, лиганды ФРФ-1, 2, 4, 8, 10 корецепторы ФРФР-1 (например, синдекан-4) играют одну из важнейших ролей на всех этапах формирования сосуда: активация эндотелиальных клеток, миграция эндотелиальных клеток в опухоль, пролиферация эндотелиоцитов в опухоли через активацию внутриклеточных путей MAPK и PKC, образование тубулярных структур и затем зрелых сосудов [30–34]. Более того, существуют сведения, что ФРФ-2 оказывает перекрестное действие и повышает экспрессию VEGFR и VEGF на эндотелиальных клетках [35, 36].

В исследовании была изучена эффективность ингибиторов VEGF/VEGFR в модели ангиогенеза в роговице при стимулировании ФРФ-2, VEGF-A и лечении бевацизумабом или сунитинибом [23]. Мыши (всего 70) C57BL/6 были распределены в 7 групп (табл. 3). Ангиогенез в роговице был вызван и оценен по стандартной методике (B.Kenyon и соавт.).

В группе негативного контроля рост новых сосудов не выявлен (рис. 2). Эффект применения 200 нг ФРФ-2 был сравним с 400 нг VEGF (равное количество вновь появившихся сосудов; p=0,7). В моделях стимуляции ангиогенеза ФРФ сунитиниб и бевацизумаб не смогли подавить рост новых сосудов (p=0,2 и p=0,85 в сравнении с ФРФ-позитивным контролем соответственно). В моделях стимуля-

ции ангиогенеза фактором роста эндотелия сосудов сунитиниб и бевацизумаб достоверно ингибировали рост новых сосудов (p=0,001 и p=0,001 в сравнении с VEGF-позитивным контролем соответственно). Отличий между препаратами не было (см. рис. 2).

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что анти-VEGF-терапия достоверно влияет на VEGF-индуцированный ангиогенез и не влияет на ФРФ-индуцированный рост сосудов. Следовательно, при активации пути «Фактор Роста Фибробластов и его Рецепторы», что было показано в предыдущих исследованиях при раке почки, стандартная терапия может оказаться неэффективной.

Терапевтическое блокирование пути ФРФ/ФРФР-1

Основываясь на результатах фундаментальных исследований, демонстрирующих значимость пути ФРФ/ФРФР-1 в развитии ПКР и других опухолей, несколько компаний приступили к разработке препаратов, блокирующих этот путь. Изучаемые препараты можно условно разделить на два поколения. Первое представлено мультикиназными ингибиторами, действие которых направлено на несколько типов рецепторов, в том числе и VEGFR, ФРФР. Ко второму, новому, поколению препаратов относятся высокоселективные ингибиторы только рецепторов ФРФ и даже определенного типа ФРФР. К этому классу также относятся специфические анти-ФРФР-1 моноклональные антитела и «ловушки» ФРФ. Основанием для разработки высокоселективных препаратов является гипотеза о повышении их эффективности с возможным снижением токсичности. В табл. 4 представлены новые препараты, блокирующие ФРФ/ФРФР.

Препараты, продемонстрировавшие эффективность в исследованиях для ПКР

Dovitinib (довитиниб) – мультикиназный ингибитор рецепторов ФРФ (IC50 для ФРФР-1 – 8 nM, для ФРФР-3 – 9 nM), рецепторов VEGF (IC50 для VEGFR1 – 10 nM, для VEGFR2 – 13 nM, для VEGFR3 – 8 nM), а также FLT3, c-kit, PDGFR. В настоящее время завершилось клиническое исследование (КИ) III фазы (GOLD), результаты которого были представлены на Европейском онкологическом конгрессе 2013 г. в Амстердаме [52]. В исследование включены 550 больных мПКР, которые ранее получили 1-ю линию анти-VEGF-терапии и 1-ю линию терапии ингибитором mTOR. Следовательно, препарат изучается у пациентов, резистентных к стандартной таргетной терапии, блокирующей основные известные мишени. Новизна также состоит в изучении препарата в 3-й линии терапии мПКР. Это представляется весьма интересным. Соответствующие критериям включения больные распределяются в группу довитиниба (500 мг внутрь ежедневно, 5 дней лечения, 2 дня перерыва; n=284) или сорафениба (400 мг внутрь 2 раза в день; n=286). Главным критерием эффективности определена ВБП; дополнительными – общая выживаемость (ОВ), частота ответов и безопасность терапии.

Медиана ВБП у пациентов, получающих довитиниб, составила 3,7 мес и была сравнима с медианой в группе сорафениба – 3,6 мес (отношение рисков – HR 0,86; 95% доверительный интервал – ДИ 0,72–1,04; p=0,063). Медиана ОВ не отличалась и была равна 11,1 и 11,0 мес соответственно в группе довитиниба и сорафениба (HR 0,96; 95% ДИ 0,75–1,22; p=0,357). Частота частичных ответов (4%) и стабилизации болезни (52%) была одинакова в 2 группах. Такие нежелательные явления терапии, как диарея (68% vs 45%), тошнота (53% vs 29%) и рвота (44% vs 16%) чаще наблюдались на фоне приема сорафениба, тогда как ладонно-подошвенный синдром (40% vs 11%), повышение артериального давления (28% vs 19%) и алопеция (21% vs 1%) чаще наблюдались на фоне приема довитиниба.

Авторы делают вывод, что в исследовании III фазы довитиниб в качестве терапии 3-й линии у больных мПКР показал сравнимую с сорафенибом эффективность. Учитывая профиль побочных эффектов и отсутствие данных по ингибированию ФРФР-1 в этом исследовании, можно предположить, что довитиниб является больше ингибитором VEGFR, чем ФРФР.

Основанием для проведения рандомизированного исследования GOLD были результаты исследования II фазы, в котором довитиниб показал положительные результаты по ВБП и ОВ [53]. Больные мПКР (всего 59), получавшие ранее антиангиогенную терапию, с метастазами в легкие, лимфатические узлы, кости и печень принимали довитиниб (500 мг, 5 дней лечения, 2 дня перерыва, в течение 28-дневного цикла). Основными побочными эффектами были тошнота, диарея, рвота, снижение аппетита, астения и усталость. Несмотря на применение препарата в прогностически неблагоприятной группе больных, медиана ВБП составила 6,1 мес, а медиана ОВ – 16 мес. Объективные ответы отмечены у 8% больных, стабилизация болезни 4 мес и более – у 37%. В рамках исследования проводился мониторинг VEGF и ФРФ. Достоверное снижение растворимой формы VEGFR2 (p<0,0001), а также незначительное повышение уровня VEGF (p=0,193) и фактора роста плаценты (p=0,074) свидетельствуют об ингибировании VEGFR-пути. Достоверное повышение уровня ФРФ-23 после 1 цикла лечения (p<0,0001) и снижение активности pERK в опухолевой ткани (при биопсии) свидетельствует об ингибировании пути ФРФР.

По данным исследования I–II фазы, у пациентов с меланомой кожи довитиниб в дозе 200–500 мг в день вызывал нежелательные явления у 47 (100%) больных [54]. Наиболее частыми побочными эффектами были диарея (76,6%), утомляемость (76,6%), тошнота (76,6%), рвота (46,8%), снижение массы тела (36,2%), анорексия (34%). У 61,7% больных отмечена токсичность 3-й степени и у 12,8% – 4-й степени. Из явлений 3-й степени токсичности чаще всего встречались утомляемость (25,5%) и диарея (10,6%).

Nintedanib (нинтеданиб) – мультикиназный ингибитор рецепторов ФРФ (IC50 для ФРФР-1 – 69 nM, для ФРФР-2 – 37 nM, для ФРФР-3 – 108 nM), рецепторов VEGF (IC50 13–34 nM), а также PDGFRα и PDGFRβ (IC50, 59 и 65 nM). В доклинических исследованиях показал эффективность in vivo при светлоклеточном ПКР (линия Caki-1) в дозах 50 и 100 мг/кг [40].

В исследование I фазы был включен 21 пациент с различными опухолями, рефрактерными к стандартному лечению [55]. Стабилизация болезни была выявлена у 16 (76,2%) больных. Медиана ВБП составила 113 дней (95% ДИ 77–119). Наиболее частыми побочными явлениями были повышение уровня аланинаминотрансферазы (61,9%), аспартатаминотрансферазы (57,1%), γ-глутамилтрансферазы (57,1%), рвота (57,1%), анорексия (52,4%), утомляемость (52,4%), повышение щелочной фосфатазы (42,9%), тошнота (38,1%) и диарея (33,3%). Максимальная переносимая доза составила 200 мг внутрь 2 раза в день.

T.Eisen и соавт. представили результаты II фазы исследования нинтеданиба на конгрессе ASCO 2013 [47]. Пациенты со светлоклеточным мПКР (всего 96), не получавшие ранее лечение, были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу нинтеданиба (200 мг 2 раза в день, 4-недельный цикл; n=64) и в группу сунитиниба (50 мг ежедневно, 4 нед лечения, 2 нед перерыва; n=32). Лечение проводилось до прогрессирования болезни или до появления выраженной токсичности. Первичными конечными точками были 9-месячная ВБП и изменения Q–T-интервала на электрокардиограмме. Вторичные точки включали ВБП, частоту объективных ответов по критериям RECIST 1.1, ОВ, время до прогрессирования, время до неэффективности терапии, токсичность.

Группы были однородны по клиническим характеристикам пациентов. Девятимесячная ВБП между группами достоверно не отличалась: 43% – для нинтеданиба и 45% – для сунитиниба (p=0,85). Кроме того, не было отличий и в медиане ВБП – 8,44 и 8,38 мес соответственно (HR 1,16; 95% ДИ 0,71–1,89; p=0,56), частоте объективных ответов (18,8% vs 31,3%; p=0,19), медиане ОВ (20,37 мес vs 21,22 мес; p=0,63), медиане времени до прогрессирования (8,48 мес vs 8,54 мес; p=0,52) и медиане времени до не-

эффективности терапии (8,41 мес vs 8,36 мес; p=0,46). Побочные эффекты 3-й степени токсичности и выше встречались у 47% больных, получавших нинтеданиб, и у 56% – сунитиниб. Изменений в интервале Q–T на 15-й день терапии новым препаратом отмечено не было.

Авторы делают вывод о том, что нинтеданиб демонстрирует сравнимую эффективность с сунитинибом. Однако дизайн исследования и статистическое планирование не позволяют однозначно согласиться с выводом авторов. Также представляется сомнительным выбор первичной точки эффективности в данном исследовании – 9-месячной ВБП. Для ответа на вопрос об эффективности нинтеданиба у больных ПКР требуются дополнительные исследования.

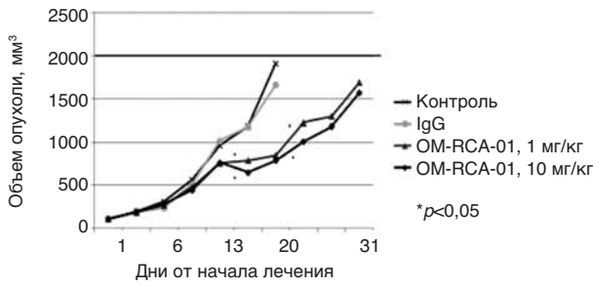
OM-RCA-01 – российское гуманизированное моноклональное антитело, блокирующее ФРФР-1. OM-RCA-01 связывается с экстрацеллюлярной частью рецептора, в большей степени доменом IIIc. Основным механизмом действия является блокирование процессов фосфорилирования, а значит, активации ФРФР-1. В ранних исследованиях было установлено, что OM-RCA-01 является высокоаффинным (Kd=1,59 nM) и специфичным к ФРФР-1 антителом, подавляя фосфорилирование рецептора и последующий внутриклеточный каскад (в частности, Akt и MAP с IC50 1 нмоль/л). Количество человеческого белка в структуре гуманизированного антитела составило 92,9% [50].

На конгрессе ASCO 2012 г. были представлены результаты доклинических исследований эффективности полученного гуманизированного моноклонального антитела OM-RCA-01 в отношении ПКР [56].

В качестве модели была выбрана стандартная человеческая линия светлоклеточного ПКР – Caki-1. Ранее было установлено, что эта линия экспрессирует ФРФР 1-го и других типов. В исследовании in vitro была изучена ингибирующая активность антитела в модели со стимуляцией клеток Caki-1 ФРФ-2 и без нее. Основным критерием эффективности являлась ингибирующая активность OM-RCA-01 по сравнению с контролем. Было установлено, что антитело достоверно подавляет эффекты ФРФ-2 на рост клеток Caki-1 (p=0,029). При этом в среде ФРФ-2 отмечен бурный рост клеток (p<0,01), что также подтверждает значимость ФРФ/ФРФР в пролиферации ПКР.

В исследовании in vivo изучалось влияние гуманизированного моноклонального антитела OM-RCA-01 на рост опухоли почки (Caki-1) у мышей. Основным критерием эффективности было выявление на любом этапе исследования достоверной статистической разницы (вероятность более 95%) задержки роста опухоли в лечебной группе, в которой мыши получали моноклональное антитело, по сравнению с группой основного контроля, лечение в которой не проводилось. Также сравнивали задержку роста опухоли в лечебной группе и группе, получающей неспецифический иммуноглобулин (IgG). Точкой прекращения исследования считалось достижение объема опухоли 2000 мм^3. Мыши, у которых опухоль достигала указанного объема, по этическим нормам подвергались эвтаназии. Дополнительными критериями эффективности было сравнение частоты достижения объема опухоли 2000 мм^3 в группах мышей через 3 нед с момента начала эксперимента.

Рис. 3. Эффективность моноклонального антитела OM-RCA-01 in vivo.



При сравнении объема опухоли уже на 13-й день от начала эксперимента были получены сильные достоверные отличия между группой основного контроля и лечебными группами OM-RCA-01 1 мг/кг (p=0,006) и OM-RCA-01 10 мг/кг (p=0,021). При этом средний объем опухоли в группе контроля, в которой лечение не проводилось, составил 963,9 мм^3, а в группах с антителом OM-RCA-01 – 758,3 и 763,8 мм^3 (для 1 и 10 мг/кг соответственно). Следовательно, основной критерий эффективности – достоверные различия в объеме опухоли между основной группой контроля и лечебной группой – был достигнут.

К 21-му дню эксперимента 6 (60%) и 5 (50%) мышей в группах контроля и неспецифического IgG прогрессировали с достижением объема опухоли 2000 мм^3. В лечебных группах только у 3 (30%, 1 мг/кг) и 2 (20%, 10 мг/кг) животных опухоль увеличилась до 2000 мм^3, при этом у 75% выявлено торможение опухолевого роста на 90 и 92% (рис. 3).

Таким образом, по данному критерию гуманизированное антитело продемонстрировало удовлетворительную эффективность и приводило к задержке роста опухоли в течение лечебного цикла, измеряемого в 3 нед.

Как отмечалось, одним из побочных эффектов таргетной терапии ФРФ/ФРФР является снижение массы тела. Моноклональное антитело OM-RCA-01 достоверно не влияло на массу тела животных. Также в эксперименте отличия в эффективности различных доз антитела получены не были (p=0,917) [57].

Важным является оценка влияния препарата OM-RCA-01 на другой компонент развития опухоли – ангиогенез. Как уже отмечалось, стандартная таргетная терапия слабо влияет на ФРФ-индуцированный ангиогенез. В прямом исследовании сравнивалась антиангиогенная активность бевацизумаба и моноклонального антитела OM-RCA-01 [58].

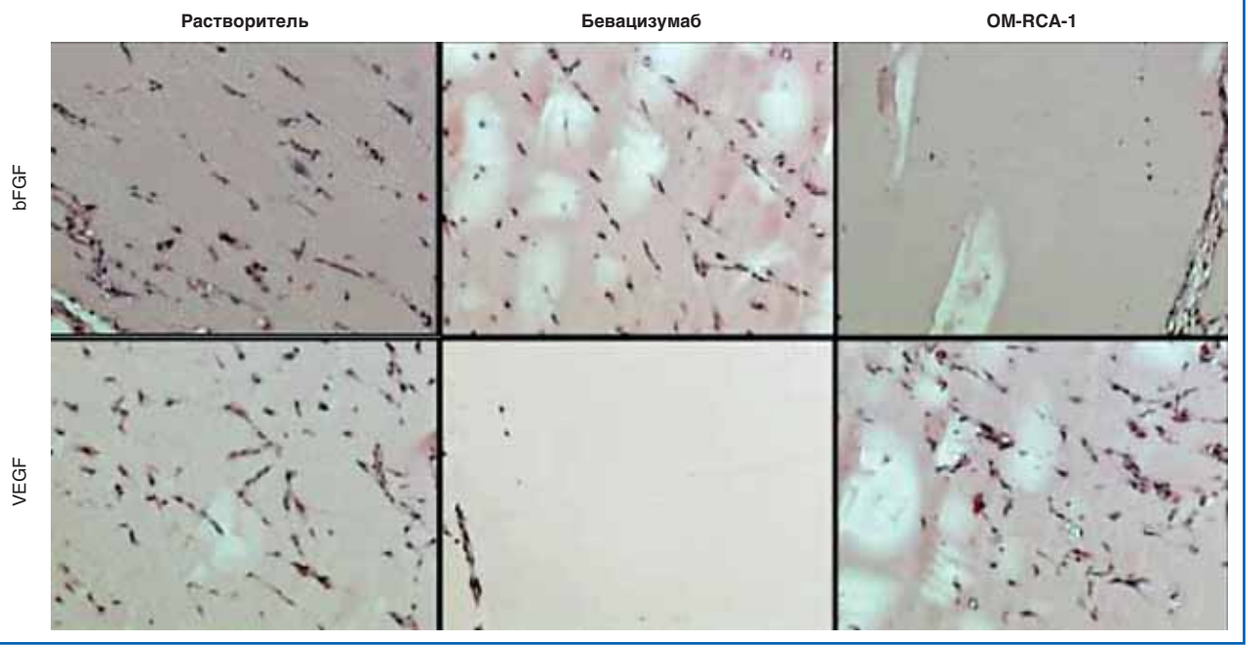
В эксперименте in vivo использовали методику, описанную ранее (A.Passaniti, 1992). Аликвоты (1000 мкл) Матригеля (BD Biosciences), содержащие гепарин 60 у.е./мл, VEGF (200 нг/мг, BD Biosciences), ФРФ (100 нг/мг, BD Biosciences), готовили на льду. В качестве отрицательного контроля использовали введение Матригеля, содержащего гепарин 60 у.е./мл. Инъекцию Матригеля проводили мышам подкожно, в боковую часть спины. После инъекции Матригель быстро образует одиночный твердый гелеобразный имплантат.

Таблица 5. Описание контрольных и опытных групп в эксперименте

№	Группа	Описание
1	Отрицательный контроль	Матригель без ростовых факторов
2	Положительный контроль (1)	Матригель + ФРФ
3	Положительный контроль (2)	Матригель + VEGF
5	Бевацизумаб (1)	Матригель + ФРФ + бевацизумаб в/б
6	Бевацизумаб (2)	Матригель + VEGF + бевацизумаб в/б
8	OM-RCA-01 (1)	Матригель + ФРФ + OM-RCA-01 в/б
9	OM-RCA-01 (2)	Матригель + VEGF+ OM-RCA-01 в/б

Примечание: в/б – внутрибрюшинно.

Рис. 4. Влияние бевацизумаба 10 мг/кг и OM-RCA-1 10 мг/кг на ангиогенную активность имплантатов Матригеля. Микрофотографии срезов с имплантатов Матригеля различных контрольных и опытных групп. Окраска гематоксин-эозином. Увеличение х200. Сосуды выглядят, как темные штрихи.



Исследуемый и стандартный объекты вводили внутрибрюшинно на 0, 3 и 6-й дни имплантации Матригеля в дозе 10 мг/кг для бевацизумаба и OM-RCA-01 (табл. 5).

Через 7 дней после введения Матригеля мышей усыпляли медицинским эфиром для удаления имплантата. Имплантаты фиксировали в течение 24–36 ч в 10% нейтральном формалине и заключали в парафин для дальнейшего гистологического исследования. Внешний вид выделенных имплантатов фотографировали.

Васкуляризации в группе отрицательного контроля отмечено не было. ФРФ и VEGF в группах положительного контроля достоверно индуцировали ангиогенез (p<0,001). В группе, в которой ангиогенез был стимулирован ФРФ, роста новых сосудов и миграции эндотелиоцитов при лечении OM-RCA-01 не выявлено. В этой же группе бевацизумаб не оказывал влияния на подавление роста сосудов по сравнению с ФРФ-позитивным контролем (p=0,5). Наоборот, в группах, в которых ангиогенез был индуцирован VEGF, бевацизумаб имел выраженный терапевтический эффект (p<0,0001), а антитело OM-RCA-01 слабо угнетало рост сосудов (p=0,064); рис. 4.

В исследовании установлено, что OM-RCA-01 в дозе 10 мг/кг статистически значимо блокирует ангиогенез, стимулированный ФРФ, но не VEGF. Бевацизумаб в том же режиме применения был эффективен против VEGF-стимулированного ангиогенеза, но не при использовании ФРФ. Полученные данные свидетельствуют, что OM-RCA-01 является перспективным антиангиогенным веществом с самостоятельным механизмом действия. Полученные результаты позволяют предположить, что крайне важно влиять на различные составляющие ангиогенеза.

OM-RCA-01 будет изучаться в I фазе КИ.

Заключение

Патогенетический путь ФРФ и его рецепторов имеет большое значение в развитии и прогрессировании ПКР. Различные его компоненты рассматриваются в качестве мишеней таргетной терапии. Возможно, в ближайшем будущем появятся новые препараты, которые повысят общую эффективность терапии метастатического рака почки и других опухолей.

Литература

1. Kluger HM, Siddiqui SF, Angeletti C et al. Classification of renal cell carcinoma based on expression of VEGF and VEGF receptors in both tumor cells and endothelial cells. Laboratory Investigation 2008; 88: 962–72.

2. Rini BI, Atkins MB. Resistance to targeted therapy in renal-cell carcinoma. Lancet Oncol 2009; 10: 992–1000.

3. Saylor PJ, Escudier B, Michaelson MD. Importance of fibroblast growth factor receptor in neovascularization and tumor escape from antiangiogenic therapy. Clin Genitourin Cancer 2012; 10 (2): 77–83.

4. Fernando NT, Koch M, Rothrock C et al. Tumor escape from endogenous, extracellular matrix-associated angiogenesis inhibitors by up-regulation of multiple proangiogenic factors. Clin Cancer Res 2008; 14: 1529–39.

5. Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. Nat Rev Drug Dis 2009; 8: 235–53.

6. Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. Cytokine Growth Factor Rev 2005; 16: 139–49.

7. Brooks AN, Kilgour E, Smith PD. Molecular pathways: fibroblast growth factor signaling. A new therapeutic opportunity in cancer. Clin Cancer Res 2012; 18: 1855–62.

8. Tomlinson DC, Knowles MA. Altered splicing of FGFR-1 is associated with high tumor grade and stage and leads to increased sensitivity to FGF-1 in bladder cancer. Am J Pathol 2010; 177 (5): 2379–86.

9. Abuharbeid S, Czubayko F, Aigner A. The fibroblast growth factor-binding protein FGF-BP. Int J Biochem Cell Biol 2006; 38 (9): 1463–8.

10. Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signaling: from development to cancer. Nat Rev Cancer 2010; 10 (2): 116–29.

11. Tsimafeyeu I, Demidov L, Stepanova E, Wynn N. Overexpression of fibroblast growth factor receptors FGFR-1 and FGFR-2 in renal cell carcinoma. Scandinav J Urol Nephrol 2011; 3: 190–5.

12. Ho T et al. The role of FGF signaling in VEGF-pathway targeted therapy resistance. Data from patients and model systems. J Clin Oncol 2013; 31 (Suppl. 6). Abstr. 386.

13. Tsimafeyeu I, Wynn N, Gordiyev M, Khasanova A. FGFR-2 expression and mutation are rare in papillary renal cell carcinoma. In: Proceedings of the 104th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research 2013 Apr 6–10. Washington DC. Philadelphia PA: AACR. Cancer Res 2013; 73 (Suppl. 8). Abstr. 4069.

14. Stoehr CG et al. Mutational activation of FGFR-3: no involvement in the development of renal cell carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2012; 138 (2): 359–61.

15. Hsu T, Adereth Y, Kose N, Dammai V. Endocytic function of von Hippel–Lindau tumor suppressor protein regulates surface localization of fibroblast growth factor receptor 1 and cell motility. J Biol Chem 2006; 281 (17): 12 069–80.

16. Тимофеев И.В., Демидов Л.В., Степанова Е.В. и др. Роль фактора роста фибробластов и его рецептора в патогенезе почечно-клеточного рака. Онкоурология. 2011; с. 247–8.

17. Porto C et al. Changes in circulating pro-angiogenic cytokines, other than VEGF, before progression to sunitinib therapy in advanced renal cell carcinoma patients. Oncol 2013; 84 (2): 115–22.
18. Tsimafeyeu I, Demidov L, Ta H et al. Fibroblast growth factor pathway in renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2010; 28: 15s. Abstr. 4621.
19. Mydlo JH, Kral JG, Macchia RJ. Preliminary results comparing the recovery of basic fibroblast growth factor (FGF-2) in adipose tissue and benign and malignant renal tissue. J Urol 1998; 159 (6): 2159–63.
20. Avnet S et al. Interferon-α inhibits in vitro osteoclast differentiation and renal cell carcinoma-induced angiogenesis. Int J Oncol 2007; 30 (2): 469–76.
21. Cenni E et al. Inhibition of angiogenesis via FGF-2 blockage in primitive and bone metastatic renal cell carcinoma. Anticancer Res 2007; 27 (1): 315–9.
22. Bahramsoltani M, De Spiegelaere W, Janczyk P et al. Quantitation of angiogenesis in vitro induced by VEGF-A and FGF-2 in two different human endothelial cultures – an all-in-one assay. Clin Hemorheol Microcirc 2010; 46 (2–3): 189–202.
23. Tsimafeyeu I, Demidov L, Wynn N. A role of the FGF-pathway in the VEGF/VEGFR targeting. Cancer Research 2011; 71: 5157.
24. Cao R, Brâkenhielm E, Pawliuk R et al. Angiogenic synergism, vascular stability and improvement of hind-limb ischemia by a combination of PDGF-BB and FGF-2. Nat Wed 2003; 9 (5): 604–13.
25. Murakami M, Nguyen LT, Hatanaka K et al. FGF-dependent regulation of VEGF receptor 2 expression in mice. J Clin Inv 2011; 121 (7): 2668–78.
26. Lee SH, Schloss DJ, Swain JL. Maintenance of vascular integrity in the embryo requires signaling through the fibroblast growth factor receptor. J Biol Chem 2000; 275 (43): 33 679–87.
27. Dell'Era P, Belleri M, Stabile H et al. Paracrine and autocrine effects of fibroblast growth factor-4 in endothelial cells. Oncogene 2001; 20 (21): 2655–63.
28. Wang Y, Becker D. Antisense targeting of basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor receptor-1 in human melanomas blocks intratumoral angiogenesis and tumor growth. Nat Med 1997; 3 (8): 887–93.
29. Birrer MJ, Johnson ME, Hao K et al. Whole genome oligonucleotide-based array comparative genomic hybridization analysis identified fibroblast growth factor 1 as a prognostic marker for advanced-stage serous ovarian adenocarcinomas. J Clin Oncol 2007; 25 (16): 2281–7.
30. Presta M, Dell'Era P, Mitola S et al. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis. Cytokine Growth Factor Rev 2005; 16 (2): 159–78.
31. Underwood PA, Bean PA, Gamble JR. Rate of endothelial expansion is controlled by cell: cell adhesion. Int J Biochem Cell Biol 2002; 34 (1): 55–69.
32. El Hariry I, Pignatelli M, Lemoine NR. FGF-1 and FGF-2 modulate the E-cadherin/catenin system in pancreatic adenocarcinoma cell lines. Br J Cancer 2001; 84 (12): 1656–63.
33. Elfenbein A, Simons M. Syndecan-4 signaling at a glance. J Cell Sci 2013; 126 (17): 3799–804.
34. Mori S, Tran V, Nishikawa K et al. A dominant-negative FGF-1 mutant (the R50E mutant) suppresses tumor genesis and angiogenesis. PLoS One 2013; 8 (2): e57 927.
35. Seghezzi G, Patel S, Ren CJ et al. Fibroblast growth factor-2 (FGF-2) induces vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in the endothelial cells of forming capillaries: an autocrine mechanism contributing to angiogenesis. J Cell Biol 1998; 141 (7): 1659–73.
36. Tsunoda S, Nakamura T, Sakurai H, Saiki I. Fibroblast growth factor-2-induced host stroma reaction during initial tumor growth promotes progression of mouse melanoma via vascular endothelial growth factor A-dependent neovascularization. Cancer Sci 2007; 98 (4): 541–8.
37. Gozgit JM, Wong MJ, Moran L et al. Ponatinib (AP24534), a multitargeted pan-FGFR inhibitor with activity in multiple FGFR-amplified or mutated cancer models. Mol Cancer Ther 2012; 11: 690–9.
38. Lee SH, Lopes de Menezes D, Vora J et al. In vivo target modulation and biological activity of CHIR-258, a multitargeted growth factor receptor kinase inhibitor, in colon cancer models. Clin Cancer Res 2005; 11 (10): 3633–41.
39. Zhen Wei C, Yongzheng Zh, Borzilleri R et al. Discovery of Brivanib Alaninate ((S)-((R)-1-(4-(4-Fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yloxy)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yloxy)propan-2-yl)2-aminopropanoate). A novel prodrug of dual vascular endothelial growth factor receptor-2 and fibroblast growth factor receptor-1 kinase inhibitor (BMS-540215). J Med Chemist 2008; 51 (6): 1976–80.
40. Hilberg F, Roth GJ, Krssak M et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. Cancer Res 2008; 68 (12): 4774–82.
41. Matsui J, Funahashi Y, Uenaka T et al. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. Clin Cancer Res 2008; 14 (17): 5459–65.
42. Zhao G, Li W, Chen D et al. A novel, selective inhibitor of fibroblast growth factor receptors that shows a potent broad spectrum of antitumor activity in several tumor xenograft models. Mol Cancer Ther 2011; 10: 2200–10.
43. Gavine PR, Mooney L, Kilgour E et al. AZD 4547: an orally bioavailable, potent, and selective inhibitor of the fibroblast growth factor receptor tyrosine kinase family. Cancer Res 2012; 72 (8): 2045–56.
44. Guagnano V, Furet P, Spanka C et al. Discovery of 3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-{6-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-methyl-urea (NVP-BGJ398). A potent and selective inhibitor of the fibroblast growth factor receptor family of receptor tyrosine kinase. J Med Chem 2011; 54 (20): 7066–83.
45. Siu L et al. Final analysis of the phase III randomized trial of cetuximab (CET) plus either brivanib alaninate (BRIV) or placebo in patients (pts) with chemotherapy refractory, K-RAS wild-type (WT), metastatic colorectal carcinoma (mCRC). The NCIC Clinical Trials Group and AGITG CO 20 trial. J Clin Oncol 2012; 30. Abstr. 3504.
6. Reck M et al. Nintedanib (BIBF 1120) plus docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line chemotherapy: LUME Lung 1, a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol 2013; 31. Abstr. LBA 8011.
47. Eisen T et al. Phase II efficacy and safety study of nintedanib vs sunitinib in previously untreated renal cell carcinoma (RCC) patients. J Clin Oncol 2013; 31. Abstr. 4506.
48. Maio M et al. Lenvatinib combined with dacarbazine vs dacarbazine alone as first-line treatment in patients with stage IV melanoma. J Clin Oncol 2013; 31. Abstr. 9027.
49. Schlumberger M et al. A phase II trial of the multitargeted kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in advanced medullary thyroid cancer (MTC). J Clin Oncol 2012; 30. Abstr. 5591.
50. Tsimafeyeu IV, Zaveleva E, Low W. Preclinical activity of OM-RCA-01, a humanized anti-FGFR1 antibody, in renal cell carcinoma (RCC). Cancer Res 2012; 72 (Suppl. 8): 2848.
51. Bai A, Meetze K, Vo NY et al. GP369, an FGFR2-IIIb-specific antibody, exhibits potent antitumor activity against human cancers driven by activated FGFR-2 signaling. Cancer Res 2010; 70 (19): 7630–9.
52. Motzer R et al. Phase 3 trial of dovitinib vs sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after 1 prior VEGF pathway-targeted and 1 prior mTOR inhibitor therapy. Eur Cancer Congress 2013. Abstr. 34.
53. Angevin E, Grünwald V, Ravaud A et al. A phase II study of dovitinib (TKI258), an FGFR- and VEGFR-inhibitor, in patients with advanced or metastatic renal cell cancer (mRCC). J Clin Oncol 2011; 29. Abstr. 4551.
54. Kim KB, Chesney J, Robinson D et al. Phase I–II and pharmacodynamic study of dovitinib (TKI 258), an inhibitor of fibroblast growth factor receptors and VEGF receptors, in patients with advanced melanoma. Clin Cancer Res 2011; 17 (23): 7451–61.
55. Okamoto I, Kaneda H, Satoh T et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and biomarker study of BIBF 1120, an oral triple tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced solid tumors. Mol Cancer Ther 2010; 9 (10): 2825–33.
56. Tsimafeyeu I, Zaveleva E, Low W. OM-RCA-01, an FGFR1 specific humanized antibody for the treatment of renal cell carcinoma (RCC). J Clin Oncol 2012; 30. Abstr. 3070.
57. Tsimafeyeu I, Zaveleva E, Tolkacheva T. Does dose-dependent targeting of fibroblast growth factor (FGF) receptor 1 (FGFR1) impact on growth of renal cell carcinoma? Proceedings of the 27th Annual Congress of the European Association of Urology 2012. Abstr. 306.
58. Tsimafeyeu I, Zaveleva E, Stepanova E, Low W. OM-RCA-01, a novel humanized monoclonal antibody targeting fibroblast growth factor receptor 1, in renal cell carcinoma model. Invest New Drugs 2013.
59. Sun HD, Malabunga M, Tonra JR et al. Monoclonal antibody antagonists of hypothalamic FGFR1 cause potent but reversible hypophagia and weight loss in rodents and monkeys. Am J Physiol Endocrin Metabol 2007; 292 (3): e964–76.
60. Trudel SA, Stewart K, Rom E et al. The inhibitory anti-FGFR3 antibody, PRO-001, is cytotoxic to t(4;14) multiple myeloma cells. Blood 2006; 107: 4039–46.
61. Qing J, Du X, Chen Y, Chan P. Antibody-based targeting of FGFR-3 in bladder carcinoma and t(4;14)-positive multiple myeloma in mice. J Clin Inv 2009; 119 (5): 1216–29.
62. Park H, Wang L, Chim S et al. HuGAL-FR 21, a humanized monoclonal antibody to Fibroblast Growth Factor Receptor 2, effectively inhibits the growth of gastric tumor xenografts. Cancer Res 2011; 71 (Suppl. 8): 5056.
63. Harding TC, Long L, Palencia S et al. Blockade of nonhormonal fibroblast growth factors by FP-1039 inhibits growth of multiple types of cancer. Sci Transl Med 2013; 5 (178): 39.
64. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01868022?term=NCT01868022&rank=1