

Роль сорафениба (Нексавар) в лечении неоперабельного местно-распространенного и диссеминированного почечно-клеточного рака

Б.П. Матвеев, В.Б. Матвеев, М.И. Волкова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

THE ROLE OF SORAFENIB (NEXAVAR) IN THE TREATMENT OF INOPERABLE LOCALLY ADVANCED AND DISSEMINATED RENAL CELL CANCER

B.P. Matveyev, V.B. Matveyev, M.I. Volkova

State Enterprise N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Efficacy and safety issues of sorafenib (Nexavar) use in the treatment of patients with inoperable locally advanced and disseminated renal cell cancer are addressed. Several clinical studies of efficacy of treatment with sorafenib both in mono-regimen and combined with other drugs are discussed.

Рак почки (РП) занимает 10-е место по степени заболеваемости среди злокачественных новообразований, а по уровню прироста уступает только раку предстательной железы. В структуре смертности населения России от онкологических заболеваний данное заболевание составляет среди мужчин 2,7%, среди женщин — 2,1% [1].

По нашим данным, на момент первичного диагноза неоперабельный местно-распространенный РП диагностируется в 6,0%, диссеминированный опухолевый процесс — в 32,5% случаев. Медиана общей выживаемости подобных пациентов составляет всего 9,3 и 18,4 мес соответственно. У 68,1% больных локализованным и местно-распространенным почечно-клеточным раком (ПКР) в различные сроки после радикальной нефрэктомии развивается прогрессирование опухолевого процесса. Прогноз этой группы больных несколько лучше, однако 5-летний срок после удаления первичной опухоли переживают только 48,9% пациентов.

В настоящее время наиболее эффективный метод лечения РП — хирургический. Однако его значение при распространенных формах заболевания ограничено паллиативной нефрэктомией и удалением солитарных метастазов различных локализаций. Единственной возможностью улучшить прогноз больных неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным РП является системное лечение.

РП характеризуется отсутствием чувствительности к системной химиотерапии. Биологическим основанием этому служит гиперпродукция продукта гена множественной лекарственной устойчивости MDR-1 — мембранного гликопротеина Р-170. Средняя частота достижения объективного ответа на лечение цитостатическими препаратами

при РП составляет 4% [2]. Несмотря на обнаружение эстрогенных рецепторов в почечно-клеточных опухолях, использование гормональных препаратов при диссеминированном раке не привело к улучшению результатов лечения [3]. До недавнего времени иммунотерапия играла ведущую роль в лечении распространенных форм РП. Стандартом лечения считалась терапия с использованием интерферона-2-альфа (ИФН-α) и интерлейкина-2 (ИЛ-2), позволяющая добиться объективного ответа приблизительно в 15% случаев [4]. Попытки улучшить отдаленные результаты иммунотерапии распространенного РП за счет применения комбинаций ИФН и ИЛ-2, а также сочетанного использования цитокинов и цитостатических препаратов не увенчались успехом [5].

В 2002 г. R.J. Motzer и соавт. [6], проанализировав результаты лечения 463 больных ИФН-α, выявили факторы неблагоприятного прогноза, к которым были отнесены соматический статус, высокий уровень лактатдегидрогеназы, гиперкальциемия, анемия и время от первичного диагноза до начала системного лечения менее 1 года. На основании полученных результатов была разработана прогностическая модель MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), выделяющая группы плохого (более 3 факторов риска, медиана выживаемости — 6 мес), умеренного (1—2 фактора риска, медиана выживаемости — 14 мес) и благоприятного прогноза (0 факторов риска, медиана выживаемости — 30 мес) [6]. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что стандартная терапия цитокинами высокоэффективна в группе хорошего прогноза, малоэффективна среди пациентов с умеренным и неэффективна — у больных с плохим прогнозом.

Неудовлетворительные результаты существующих методов системного лечения неоперабельного местно-распространенного и диссеминированного ПКР послужили причиной поиска принципиально новых подходов. Одним из них является терапия молекулярными целевыми агентами, направленными на блокаду сигнальных путей канцерогенеза. Сорафениб (Нексавар, Bayer Schering Pharma) — таргетный препарат, обладающий свойствами мультикиназного ингибитора, продемонстрировавший высокую эффективность при лечении распространенного РП.

Активация сигнального пути Ras-Raf-MEK-ERK играет важную роль в процессах клеточного роста и пролиферации. Мутации генов, кодирующих протеины Ras-Raf-MEK-ERK, часто встречаются при различных опухолях человека, в том числе при почечной аденокарциноме. Аберрации Ras и Raf приводят к гиперактивации митоген-активирующей протеинкиназы (MEK), а также внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK) и, как следствие, нарушению роста клетки и ее митотической активности [7]. Сорафениб (Нексавар) связывает Raf, блокируя ее киназную активность за счет поддержания ее в виде неактивной конфигурации. Это приводит к снижению активации ERK и блокаде роста и пролиферации опухолевых клеток [8].

У 80% больных ПКР выявляют мутации гена опухолевой супрессии Ван-Гиппеля — Линдау (VHL), приводящие к его инактивации. В результате этого возникает стимуляция эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) и тромбоцитарного фактора роста (PDGF). Сорафениб (Нексавар) блокирует рецепторы VEGFR-2 и VEGFR-3, а также PDGFR-b, c-KIT и Flt-3, активация которых в клетках эндотелия играет существенную роль в ключевых моментах ангиогенеза, таких как дифференцировка, пролиферация, миграция эндотелиоцитов, а также тубулярная формация [9].

Способность сорафениба ингибировать рецепторы тирозинкиназ VEGFR и PDGFR, а также сериновых/треониновых киназ Raf-MEK-ERK продемонстрирована в биохимических исследованиях *in vitro* [9, 10].

Антиангиогенное действие сорафениба (Нексавар) подтверждено на этапе доклинических испытаний при нескольких видах опухоли человека, в том числе РП [11].

Сорафениб в монотерапии изучался в 4 исследованиях I фазы [12—15], направленных на оценку безопасности, фармакокинетики, противоопухолевой активности, выявление биомаркеров сорафениба, а также определение оптимальной дозы агента, позволяющей добиться максимального противоопухолевого эффекта при приемлемом уровне

токсичности у больных солидными опухолями, рефрактерными к стандартному лечению. В данные протоколы были включены 173 пациента старше 16 лет с удовлетворительным соматическим статусом (от 0 до 2 баллов по шкале ECOG), ожидаемой продолжительностью жизни более 12 нед, радиологически измеряемыми проявлениями заболевания, а также имеющих удовлетворительную функцию костного мозга, печени и почек. У 11 больных, вошедших в исследования I фазы, был ПКР. Использовались следующие режимы: 7 дней лечения с перерывом 7 дней [12], 21 день лечения с перерывом 7 дней [13], 28 дней лечения с перерывом 7 дней [14], лечение без перерыва [15]. Сорафениб назначался перорально в возрастающих дозах от 50 мг 1 раз в сутки до 800 мг дважды в сутки по стандартизированной схеме повышения доз. Стартовая доза 50 мг/сут была предложена на основании результатов преклинических испытаний на собаках. Повышение дозы сорафениба производилось до достижения максимальной переносимой дозы.

В исследованиях I фазы сорафениб продемонстрировал приемлемый уровень токсичности. У большинства пациентов, включенных в протоколы, сорафениб вызвал развитие побочных эффектов, наиболее распространенными из которых были слабость (40%), анорексия (35%), диарея (35%), сыпь/десквамация эпителия (27%) и ладонно-подошвенный синдром (25%). Однако большинство проявлений токсичности имело слабую или умеренную степень тяжести и легко купировалось при снижении дозы препарата или отмене лечения. В 4 исследованиях доза 400 мг/сут признана максимально переносимой и рекомендована для дальнейшего изучения в исследованиях II—III фаз [12—15].

По данным 4 исследований I фазы, аккумуляция препарата в плазме происходит через 7 дней. Согласно другим работам, при использовании различных доз дальнейшего увеличения концентрации сорафениба в сыворотке крови через 7 сут не отмечается [16]. Несмотря на высокую фармакокинетическую вариабельность, обусловленную использованием разных доз и режимов применения сорафениба в исследованиях I фазы, доказательств увеличения токсичности по мере повышения концентрации препарата в плазме (C_{max} и AUC) не получено. Также не выявлено зависимости противоопухолевой активности от содержания агента в сыворотке крови. Однако для оценки корреляции концентрации сорафениба в плазме и токсичности/эффекта необходимо проведение дальнейших исследований.

В одном из исследований I фазы выявлено практически полное ингибирование фосфорилирования ERK в периферических лимфоцитах крови у больных, получавших сорафениб в дозе 400 мг/сут

[15]. Исследователи полагают, что противоопухолевая активность препарата может коррелировать со снижением уровня ядерной ERK, которая может служить биомаркером эффективности лечения. Потенциальными маркерами ответа на терапию сорафенибом также являются VEGFR-2, VEGFR-3, Flt-3 и c-KIT [9].

Монотерапия сорафенибом в исследованиях I фазы продемонстрировала противоопухолевую активность при ряде солидных опухолей, включая ПКР. В основном препарат вызывал стабилизацию течения опухолевого процесса (28%), в том числе — длительную (11%), однако у 2 пациентов (среди которых 1 — больной РП) привел к частичной регрессии. Обнадёживающие результаты, полученные в исследованиях I фазы, послужили предпосылкой для проведения протоколов II и III фаз. В преждевременно прекращенное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование II фазы вошли 202 больных диссеминированным РП, рефрактерным к терапии цитокинами [17]. Всем пациентам назначали сорафениб в суточной дозе 400 мг 2 раза в день. Через 12 нед производилась оценка эффекта. Больных со стабилизацией опухолевого процесса рандомизировали в группу продолжения терапии сорафенибом или в группу плацебо. Целью исследования являлась оценка выживаемости без признаков прогрессирования. Пациенты, у которых через 12 нед было зарегистрировано уменьшение опухоли на 25% по сумме двух измерений, продолжали терапию сорафенибом. Большинство больных, включенных в исследование, относились к группам низкого или умеренного риска MSKCC. В течение этапа включения в протокол уменьшение опухоли на 25% зарегистрировано у 73 (36,1%) больных. 65 пациентов со стабилизацией опухолевого процесса на 12-й неделе были рандомизированы на терапию сорафенибом ($n=32$) или плацебо ($n=33$). К 24-й неделе 50% больных в группе, получавшей сорафениб, не имели признаков прогрессирования заболевания по сравнению с 18% в группе плацебо ($p=0,0077$). Медиана выживаемости без признаков прогрессирования от момента рандомизации оказалась достоверно больше среди пациентов в группе терапии сорафенибом (24 нед), чем у больных, которым назначали плацебо (6 нед; $p=0,0087$). Медиана общей выживаемости без прогрессирования всех 202 пациентов, страдавших РП, составила 29 нед. В исследовании II фазы наиболее распространенными побочными эффектами также являлись кожная сыпь, десквамация эпителия, ладонно-подошвенный синдром и астения. Токсичность послужила причиной отмены терапии сорафенибом в 9% наблюдений. Ни один больной не умер от осложнений, возникших в результате лечения.

В завершённое в 2005 г. многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы TARGETs вошли 903 больных прогрессирующим распространенным ПКР, получавших предшествующую терапию: цитокины — 742 (82,2%), другое лечение — 161 (17,8%). Цель исследования — оценка эффективности и безопасности сорафениба (Нексавар) по сравнению с плацебо. Первичным критерием ответа на лечение являлась выживаемость без признаков прогрессирования, вторичным — изменение объема опухоли и профиль толерантности. Пациенты были рандомизированы на терапию сорафенибом ($n=451$) или плацебо ($n=452$). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, соматическому статусу, категории риска MSKCC и частоте предшествующего использования цитокинов.

Согласно критериям RECIST, объективный ответ зарегистрирован у 7 (2%) больных, получавших сорафениб. Стабилизация отмечена у 78% пациентов в группе лечения по сравнению с 55% больных в группе, получавшей плацебо. Кроме того, в 74% наблюдений на фоне приема сорафениба зафиксировано некоторое уменьшение объема опухоли.

В плановом анализе медиана выживаемости без признаков прогрессирования в группе сорафениба составила 24 нед, что достоверно больше 12 нед среди пациентов, получавших плацебо ($p=0,000001$). Преимущество выживаемости без признаков прогрессирования в группе больных, рандомизированных на терапию сорафенибом, по сравнению с пациентами, которым назначали плацебо, сохранялось во всех подгруппах, независимо от возраста, соматического статуса, прогностической группы MSKCC, предшествующей терапии по поводу метастазов, ранее проводившегося лечения цитокинами, времени от выявления РП, наличия метастазов в печени и легких. Промежуточный анализ общей выживаемости продемонстрировал преимущество сорафениба по сравнению с плацебо (медиана не достигнута и 14,7 мес соответственно, $p=0,018$, разница недостоверна, O'Brien—Fleming $\alpha=0,0005$) [18].

В связи с результатами, полученными в данном анализе, дизайн исследования претерпел радикальные изменения: пациентам, ранее рандомизированным в группу плацебо, был назначен сорафениб. Во втором промежуточном анализе общей выживаемости, проведенном через 6 мес после перевода пациентов, получавших плацебо, в группу терапии сорафенибом, выявлено преимущество общей выживаемости среди больных, рандомизированных на сорафениб, по сравнению с плацебо (19,3 и 15,9 мес соответственно, $p=0,015$, разница недостоверна, O'Brien—Fleming $\alpha=0,0094$) [19].

Окончательный анализ общей выживаемости, проведенный через 12 мес после перевода пациентов, получавших плацебо, в группу терапии сорафенибом, показал отсутствие достоверных различий между группами плацебо и таргетной терапии (медиана — 12 и 40,1 нед соответственно, $p=0,146$). Данный результат следует признать закономерным следствием назначения эффективной терапии пациентам, рандомизированным на плацебо. С целью нивелировки влияния перехода больных из одной группы в другую проведен второй окончательный анализ общей выживаемости с исключением данных пациентов из группы плацебо, переведенных на терапию сорафенибом. При этом отмечено достоверное преимущество в группе сорафениба по сравнению с группой плацебо (медиана — 17,8 и 14,3 мес соответственно, $p=0,0287$, O'Brien—Fleming $\alpha=0,037$) [20].

В III фазе сорафениб также продемонстрировал удовлетворительный профиль толерантности при хорошей управляемости побочных эффектов. Большинство проявлений токсичности имели I и II степень тяжести и включали гипертензию, слабость, гастроинтестинальные, дерматологические и неврологические симптомы. Гематологические и биохимические отклонения III и IV степени на фоне терапии сорафенибом развились только у 2% пациентов. Частота прерывания терапии в исследовании III фазы составила 10%, что сравнимо с 8% в группе плацебо [18].

Сорафениб в качестве 1-й линии терапии при светлоклеточном ПКР всех групп риска MSKCC изучался в рандомизированном исследовании C. Szczylik и соавт. [21], сравнивавших терапию таргетным агентом в дозе 800 мг/сут ($n=97$) и иммунотерапию ИФН- α ($n=92$) — 1-й период исследования. В случае прогрессирования заболевания в группе сорафениба производили эскалацию дозы до 1200 мг/сут, в группе ИФН- α назначали сорафениб в дозе 800 мг/сут (2-й период исследования). В течение 1-го периода исследования уменьшение размеров целевых очагов зарегистрировано у 68% пациентов, получавших сорафениб, и 39% больных, рандомизированных на терапию ИФН- α ($p<0,05$). Медиана беспрогрессивной выживаемости в группах не различалась и составила 5,7 и 5,6 мес соответственно ($p=0,504$). При оценке качества жизни отмечено достоверное преимущество сорафениба в отношении времени до ухудшения состояния здоровья по сравнению с ИФН- α . В течение 2-го периода исследования после перевода 44 пациентов группы ИФН- α на терапию сорафенибом уменьшение опухоли зарегистрировано в 75% (33) случаев. Согласно критериям RECIST, полный ответ достигнут у 2%, частичный — у 20%, стабилизация —

у 54%, прогрессирование — у 24% больных. В течение 2-го периода исследования после эскалации дозы сорафениба у 34 больных уменьшение опухоли зарегистрировано в 44,1% (15) случаев. Согласно критериям RECIST, у 46% пациентов достигнута стабилизация, у 54% — прогрессирование. Таким образом, сорафениб в качестве 1-й линии терапии распространенного светлоклеточного ПКР не уступает ИФН- α в отношении беспрогрессивной выживаемости, обеспечивая преимущество частоты уменьшения опухоли и качества жизни. Эскалация дозы сорафениба при прогрессировании заболевания хорошо переносится, улучшая клинический исход и замедляя дальнейшее прогрессирование. В данном исследовании сорафениб в качестве 2-й линии терапии позволил добиться результатов, аналогичных таковым в исследовании TARGET [21].

Значительный интерес представляет собой нерандомизированное исследование ARCCS (Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib), направленное на изучение эффективности, беспрогрессивной и общей выживаемости, а также безопасности применения сорафениба у больных ($n=1871$) распространенным ПКР, которым невозможно проводить терапию данным агентом в рамках других исследований. В протокол вошли пациенты с несветлоклеточными опухолями, метастазами в головной мозг, старческого возраста, а также больные, ранее получавшие терапию другими препаратами, в том числе таргетными. В рамках исследования всем пациентам проводилась терапия сорафенибом в дозе 400 мг дважды в сутки. Лечение продолжали до прогрессирования заболевания; в случае прогрессирования терапия могла быть продолжена, если, по мнению исследователя, могла принести больному пользу. При медиане наблюдения 12,3 нед опубликованы результаты оценки эффективности терапии сорафенибом. Частота полного ответа на лечение составила 0,05% ($n=1$), частичного — 4% ($n=67$), стабилизации — 80% ($n=1500$), прогрессирования — 16% ($n=303$); суммарный ответ на лечение (сумма полных, частичных ремиссий и стабилизаций) достигнут у 84% больных. Не отмечено различий эффективности терапии сорафенибом в зависимости от гистологического варианта ПКР, наличия метастазов в головной мозг, возраста и ранее проводившегося лечения. Токсичность, зарегистрированная в исследовании, аналогична таковой в протоколе TARGET. Не обнаружено различий частоты развития нежелательных побочных явлений в зависимости от гистологического варианта ПКР, наличия метастазов в головной мозг, возраста и числа линий ранее проводившегося лечения. В группе больных с церебральными метастазами геморрагических инсультов не зарегистрировано [22]. Несмотря на явные недо-

статки исследования ARCCS (отсутствие лабораторных анализов, централизованной оценки данных радиологических исследований, недостаточный срок наблюдения), полученные данные могут свидетельствовать о прорыве, совершенном в области системного лечения распространенного РП у «неподходящих» больных.

Высказано предположение, что увеличение дозы сорафениба может улучшить результаты терапии при диссеминированных светлоклеточных почечно-клеточных опухолях. В исследовании R. Amato и соавт. [23] лечение 46 больных начинали с дозировки 400 мг дважды в сутки; эскалация дозы в 2 раза производилась каждые 4 нед при отсутствии проявлений токсичности III–IV степени. Увеличение дозы сорафениба переносилось больными удовлетворительно, при этом 91% пациентов хорошо переносили увеличение дозы до 1200 или 1600 мг/сут. В исследовании продемонстрирован высокий уровень противоопухолевой активности: полная ремиссия зарегистрирована в 18,2%, частичная — в 30,8% наблюдений. Медиана времени до прогрессирования составила 8,4 мес. Для окончательного определения роли эскалации дозы сорафениба в лечении РП необходимо проведение дальнейших исследований.

Еще один нерешенный вопрос таргетной терапии ПКР — последовательное применение мультикиназных ингибиторов. В исследовании A. Dham и соавт. [24], включившем 37 больных ПКР, 23 пациента получали сорафениб со сменой препарата на сунитиниб в случае прогрессирования заболевания, 14 — сунитиниб с последующим назначением сорафениба при прогрессировании опухолевого процесса. Медиана времени до первого прогрессирования между группами не различалась (19 и 24,3 нед соответственно, $p=0,738$). Отмечено достоверное преимущество времени до второго прогрессирования среди больных, получавших препараты в последовательности сорафениб → сунитиниб по сравнению с пациентами, которым назначали сунитиниб → сорафениб (69,4 и 36,1 нед соответственно, $p=0,016$). Для подтверждения эффективности последовательного назначения сорафениба и сунитиниба необходимы дальнейшие исследования.

Удовлетворительный профиль безопасности сорафениба предполагает возможность его комбинации с другими препаратами, включая агенты, ассоциированные с высокой токсичностью, которые потенциально могут повысить противоопухолевый эффект.

В нескольких работах оценивалась роль назначения сорафениба дополнительно к терапии ИФН-α у ранее не леченных пациентов с диссеминированным РП. В протокол J. Gollob и соавт. [25]

включен 31 пациент с метастатическим ПКР, не получавший предшествующего лечения. Терапия включает проведение 8-недельных курсов сорафениба в дозе 400 мг 2 раза в сутки *per os* в сочетании с ИФН-α 10 млн ЕД 3 раза в неделю. Среди 24 пациентов, у которых возможна оценка эффекта, частота объективных ответов по критериям RECIST составила 42% (частичная регрессия — 38%, полная — 4%). Стабилизация опухолевого процесса после завершения, по крайней мере, 1 лечебного цикла достигнута в 46% наблюдений, включая 8% случаев с уменьшением объема опухоли на 20%. Проявления токсичности имели преимущественно I и II степень тяжести и включали: слабость (78%), анорексию (74%), сыпь (70%; III степень — 11%), диарею (67%), снижение массы тела (63%), гипофосфатемию (59%; III степень — 33%), тошноту (56%), нейтропению (48%; III степень — 19%), алопецию (44%) и стоматит (26%).

В исследовании SWOG также изучалась эффективность комбинации сорафениба и ИФН-α у 58 ранее не леченных больных диссеминированным РП. Режим лечения аналогичен таковому в протоколе [25]. Частота ответов на лечение составила 19%. Проявления токсичности зарегистрированы у 50% больных [26].

В рандомизированное исследование RAP-SODY, сравнивавшее комбинацию сорафениба (800 мг/сут) и ИФН-α в дозе 9 млн ЕД 3 (группа А) или 4 (группа В) раза в неделю, вошли 95 больных диссеминированным РП, подвергнутых паллиативной нефрэктомии. Частота частичных ответов на лечение составила 25,4% (группа А — 29%, группа В — 22%), стабилизации — 41,3% (группа А — 29%, В — 53%), прогрессирования — 33,3% (42 и 25% соответственно). Оба режима переносились больными удовлетворительно [27].

Данные исследования демонстрируют возможность использования комбинированной терапии сорафенибом и цитокинами. Для подтверждения преимуществ подобной комбинации перед монотерапией необходимо ее дальнейшее изучение.

Еще одним перспективным направлением исследований является комбинированная таргетная терапия. Так, комбинация авастина и сорафениба позволила добиться частичной ремиссии у 40% из 24 больных; еще у 15% пациентов зарегистрировано уменьшение опухоли, не укладывающееся в понятие частичного ответа по критериям RECIST. Продолжается исследование BeST, направленное на сравнение монотерапии авистином с различными комбинациями таргетных агентов, в том числе основанных на сорафенибе.

В настоящее время не существует эффективных методов адъювантной терапии, способных предот-

вратить прогрессирование ПКР группы высокого риска после радикального хирургического лечения. В продолжающихся исследованиях ASSURE и SORCE изучается роль сорафениба в качестве адъювантного агента при РП.

Заключение

Сорафениб (Нексавар) — низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназ, играющих роль в процессах пролиферации опухолевых клеток (VEGFR-2, VEGFR-3, FLT-3, PDGFR, c-KIT) и опухолевого ангиогенеза (Raf) при ПКР. Сорафениб может быть рекомендован в качестве 1-й линии терапии больным неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным РП групп хорошего и умеренного прогноза MSKCC, а также как 2-я линия лечения — при опухолях, рефрактерных к цитокинам, инесветлоклеточном РП. Для сорафениба характерен удовлетворительный профиль толерантности; проявления токсичности терапии, как правило, имеют I и II степень тяжести и легко контролируются.

Литература

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. Онкоурология 2005;(1):6—9.
2. Yagoda A. Petrylak D., Thompson S. Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 1993;20:303.
3. Papac R.J., Keohane M.F. Hormonal therapy for metastatic renal cell carcinoma combined androgen and provera followed by high dose tamoxifen. Eur J Cancer 1993;29A:997.
4. Savage P.D., Muss H.B. Renal cell cancer. Philadelphia, Lippincott Co; 1995. p. 373—87.
5. Negrier S., Escudier B., Duvillard J.Y. et al. Randomized study of interleukin-2 (IL-2) and interferon (IFN) with or without 5-FU (FUCY study) in metastatic renal cell carcinoma (MRCC). Proc Am Soc Clin Oncol 1997;16:1161.
6. Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H. et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2004;22:454—63.
7. Mercer K.E., Pritchard C.A. Raf proteins and cancer: B-Raf is identified as a mutational target. Biochim Biophys Acta 2003;1653:25—40.
8. Lyons J.F., Wilhelm S., Hibner B., Bollag G. Discovery of a novel Raf kinase inhibitor. Endocr Relat Cancer 2001;8:219—25.
9. Wilhelm S.M., Carter C., Tang L. et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. Cancer Res 2004;64:7099—109.
10. Levy A.P., Pauloski N., Braun D. et al. Analysis of transcription and protein expression changes in the 786-O human renal cell carcinoma tumor xenograft model in response to treatment with the multi-kinase inhibitor sorafenib (BAY 43-9006). Proc Am Assoc Cancer Res 2006;47:213—4.
11. Chang Y.S., Adnane L., Henderson A. et al. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor necrosis in the human RCC xenograft model, 786-O. Clin Cancer Res 2005;11:9011.
12. Clark J.W., Eder J.P., Ryan D. et al. Safety and pharmacokinetics of the dual action Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, BAY 43-9006, in patients with advanced, refractory solid tumors. Clin Cancer Res 2005;11:5472—80.
13. Awada A., Hendilisz A., Gil T. et al. Phase I safety and pharmacokinetics of BAY 43-9006 administered for 21 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumors. Br J Cancer 2005;92:1855—61.
14. Moore M., Hirte H.W., Siu L. et al. Phase I study to determine the safety and pharmacokinetics of the novel Raf kinase and VEGFR inhibitor BAY 43-9006, administered for 28 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumors. Ann Oncol 2005;16:1688—94.
15. Strumberg D., Richly H., Hilger R.A. et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. J Clin Oncol 2005;23:965—72.
16. Wright J., Zerivitz K., Gravell A. Clinical trials referral resource. Current clinical trials of BAY 43-9006, Part 1. Oncology (Williston Park) 2005;19:499—502.
17. Ratain M.J., Eisen T., Stadler W.M. et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006;24:2505—12.
18. Escudier B., Szczylik C., Eisen T. et al. Randomized phase III trial of the multi-kinase inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). Eur J Cancer Suppl 2005;3:226.
19. Eisen T., Bukowski R.M., Staehler M. et al. Randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma (RCC): Impact of crossover on survival. J Clin Oncol 2006;24 (Suppl):4524:abstr 4524.
20. Bukowski R.M., Eisen T., Szczylik C. et al. Escudier Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: Survival and biomarker analysis. J Clin Oncol 2007;25(18S):240:abstr 5023.
21. Szczylik C., Demkow T., Staehler M. et al. Escudier Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: Final results. J Clin Oncol 2007;25(18S):241:abstr 5025.
22. Knox J.J., Figlin R.A., Stadler W.M. et al., on behalf of the ARCCS Investigators The Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial in North America: Safety and efficacy. J Clin Oncol 2007;25(18S):237:abstr 5011.
23. Amato R.J., Harris P., Dalton M. et al. Phase II trial of intra-patient dose-escalated sorafenib in patients (pts) with metastatic renal cell cancer (MRCC). J Clin Oncol 2007;25(18S):241:abstr 5026.
24. Dham A., Dudek A.Z. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2007;25(18S):261:abstr 5106.
25. Gollob J., Richmond T., Jones J. et al. Phase II trial of sorafenib plus interferon-alpha 2b (IFN-α2b) as first- or second-line therapy in patients (pts) with metastatic renal cell cancer (RCC). J Clin Oncol 2006;24(Suppl):4538:abstr 4538.
26. Ryan C.W., Goldman B.H., Lara P.N. et al. Sorafenib plus interferon-α2b (IFN) as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma (RCC): SWOG 0412. J Clin Oncol 2006;24(Suppl):4525:abstr 4525.
27. Bracarda S., Porta C., Boni C. et al., GOIRC Study Group. Randomized prospective phase II trial of two schedules of sorafenib daily and interferon-α2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (RAP-SODY): GOIRC Study 0681. J Clin Oncol 2007;25(18S):259:abstr 5100.