

Таргетная терапия распространенного рака почки

Б.Я. Алексеев, П.В. Шегай

МНИОИ им. П.А. Герцена

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 2—3% в структуре всех злокачественных новообразований у взрослых, при этом заболеваемость раком почки (РП) возрастает в большинстве развитых стран: ежегодный прирост составляет 1,5—5,9% [1, 2]. В России в 2005 г. РП впервые диагностирован у 8778 больных, при этом всего на учете состояли 15 733 пациента. Стандартизованный показатель заболеваемости составил 7,64 на 100 тыс. населения, а прирост заболеваемости в течение 10 лет — 53,66%. По темпам прироста заболеваемости РП уступает только новообразованиям предстательной и щитовидной железы [3].

Несмотря на то что у большинства (до 70—80%) больных РП выявляется на стадии локализованного опухолевого процесса, более чем у половины пациентов после хирургического лечения развиваются метастазы [4]. Прогноз течения заболевания при развитии метастатического процесса у больных ПКР крайне плохой: при отсутствии специфического лечения период до прогрессирования составляет 2—4 мес, а средняя продолжительность жизни после выявления метастазов — не более 10—13 мес [5]. Для оценки прогноза развития РП используют различные факторы, связанные с характеристиками опухоли и пациента: морфологический тип новообразования (светлоклеточный, хромофобный, папиллярный), степень дифференцировки по Фурману, стадию заболевания, число и локализацию метастатических очагов, возраст и статус пациента на момент выявления заболевания. В клинической практике и при проведении исследований у больных метастатическим РП широко применяется прогностическая шкала (сумма баллов) MSKCC, предложенная Motzer и включающая оценку уровня лактатдегидрогеназы, гемоглобина и кальция, а также статуса больного по шкале ECOG или Karnofsky и наличие или отсутствие в анамнезе нефрэктомии [6]. Основываясь на наличии прогностических факторов, выделяют группы низкого (отсутствие факторов риска), умеренного (1 или 2 фактора риска) и высокого (3, 4 или 5 неблагоприятных факторов прогноза) риска прогрессирования. Определение индивидуального прогноза у больного с метастатическим РП в настоящее время имеет большое значение при определении наиболее эффективной тактики лечения.

Лечение метастатических новообразований почки является крайне трудной задачей, так как ПКР относится к опухолям, практически не чувствительным к химиотерапии цитостатическими препаратами. В большинстве клинических исследований, по-

священных изучению эффективности цитостатиков у больных метастатическим РП, суммарный ответ на лечение составил не более 0—6%. Работы, демонстрирующие более высокий уровень противоопухолевого эффекта (10—25%), немногочисленны, включали небольшое число больных, и в последующих исследованиях эффективность описанных схем не подтверждалась. В рандомизированных исследованиях показано, что химиотерапия не влияет на выживаемость больных, средняя продолжительность жизни пациентов составляет только 6 мес [7]. Одним из наиболее изученных механизмов, объясняющих устойчивость опухолей почки к химиотерапии, является гиперэкспрессия белка множественной лекарственной устойчивости (MDR-1, Р-гликопротеин) [8]. MDR-1 принадлежит к семейству белков трансмембранной помпы, относящихся к так называемому аденозинтрифосфатсвязанному (ABC) конвейеру. Гиперэкспрессия MDR-1 при РП, возможно, связана с тем, что этот белок в норме продуцируется в клетках проксимальных канальцев почки, из которых чаще всего развиваются опухоли [9]. Для преодоления лекарственной устойчивости РП проведено несколько исследований с применением ингибиторов MDR-помпы, однако ни в одном из них не было достигнуто увеличения эффективности цитостатической терапии, что, вероятно, связано с наличием дополнительных механизмов лекарственной резистентности (гиперэкспрессия глутатиона, BCL-2, сурвинина и т. д.).

Исторически для лечения ПКР широко применяли гормональные препараты класса прогестин (медроксипрогестерона ацетат) и антиэстрогенов (тамоксифен). Но в рандомизированных и современных нерандомизированных исследованиях показано отсутствие эффективности гормональной терапии: общий ответ на терапию медроксипрогестероном не превышает 2%, а тамоксифеном — 5%. Выживаемость пациентов, получавших гормональное лечение, не отличалась от выживаемости больных в контрольных или исторических когортах [10—12].

Являясь резистентными к цитостатической и гормональной терапии, опухоли почки обладают определенной чувствительностью к иммуногенным воздействиям. Известны феномен «спонтанной регрессии» метастазов РП, а также случаи длительной ремиссии при отсутствии специфического лечения, что косвенно свидетельствует об иммунозависимости опухолевых клеток [13, 14]. Иммунотерапия цитокиновыми препаратами (интерферон-альфа — ИФН-α

и интерлейкин-2 — ИЛ-2) является в настоящее время основным методом лечения метастатического РП. Применение цитокинов позволяет добиться у части больных частичной и реже полной регрессии метастазов, но суммарный объективный ответ на лечение не превышает 5—15% [7]. ИЛ-2 является единственным препаратом, одобренным FDA для лечения метастатического РП. Однако терапия ИЛ-2 приводит к клинической ремиссии и длительной выживаемости у очень небольшого числа больных ПКР, в основном с благоприятным прогнозом. Кроме того, к настоящему времени ни одно контролируемое исследование не показало преимущества в выживаемости при проведении терапии ИЛ-2 по сравнению с плацебо или другим вариантом лечения [15, 16]. Иммунотерапия ИЛ-2 (особенно при внутривенном введении высоких доз препарата — наиболее эффективном варианте лечения) нередко сопровождается развитием серьезных токсических реакций, что существенно ограничивает возможность использования ИЛ-2 в амбулаторной практике. Терапия ИФН- α приводит к некоторому увеличению выживаемости по сравнению с контрольной группой (в среднем продолжительность жизни увеличивается на 3,8 мес), но эффект ИФН- α нестойкий и лечение редко приводит к длительной ремиссии [17]. Применение ИФН- α , как и ИЛ-2, наиболее эффективно у пациентов группы хорошего прогноза, в то время как у больных с промежуточным и плохим прогнозом ИФН- α не приводит к улучшению выживаемости по сравнению с группой контроля [5].

Таким образом, исследования, посвященные изучению эффективности ИЛ-2 и ИФН- α у больных распространенным ПКР, продемонстрировали, что преимущества цитокиновой терапии ограничены тщательно отобранным контингентом больных с низким риском (хорошим прогнозом) заболевания. Недавнее исследование показало, что больные с папиллярным РП не отвечают на терапию цитокинами [18]. Вследствие плохой переносимости цитокиновая терапия противопоказана у части пациентов, имеющих сопутствующую легочную, сердечно-сосудистую и аутоиммунную патологию. Следовательно, терапия цитокинами более чем в 80% случаев не подходит больным метастатическим РП. Кроме того, до последнего времени не было эффективной терапии для больных, которые не ответили на иммунотерапию или у которых на фоне лечения цитокинами наблюдалось прогрессирование заболевания. В связи с этим разработка и применение в клинической практике нового варианта лекарственного лечения — таргетной терапии, которая стала возможной благодаря успехам молекулярной биологии и воздействует на определенные внутриклеточные структуры, является в настоящее время основным направлением, с которым связывают улучшение результатов лечения больных распространенным РП.

Важным патогенетическим механизмом роста злокачественного новообразования и диссеминации опухолевого процесса является ангиогенез, в связи с чем одними из основных целей противоопухолевой таргетной терапии являются внутриклеточные мишени, вовлеченные в процесс стимуляции ангиогенеза и опухолевого роста. При ПКР хорошо изучен сигнальный патогенетический путь, связанный с потерей активности гена *VHL* (von Hippel-Lindau) в результате мутации или метилирования. *VHL* кодирует цитоплазматический белок, действующий как кислородный сенсор и представляющий собой мультипротеиновый комплекс, который в состоянии нормоксии и нормальной функции *VHL* связывается с фактором, индуцируемым гипоксией (HIF1), тем самым снижая его количество. В состоянии гипоксии *VHL*-комплекс разрушается, в результате чего отмечается накопление HIF1, обуславливающее гиперэкспрессию генов, кодирующих сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста (TGF- α), стимулирующих процесс ангиогенеза [19]. Болезнь *VHL* — аутосомный доминантный синдром, вызванный эмбриональными мутациями в *VHL* [20]. Этот наследственный синдром довольно редок, но в то же время установлено, что полная инактивация *VHL* наблюдается более чем в 76% спорадических случаев светлоклеточного рака почки [21]. Потеря экспрессии *VHL* приводит к накоплению HIF1- α в нормоксическом состоянии, что в свою очередь стимулирует гиперэкспрессию проангиогенных факторов и, соответственно, стимулирует пролиферацию опухолевых клеток и ангиогенез.

VEGF играет центральную роль в ангиогенезе; гиперэкспрессия данного фактора роста обеспечивает рост новых сосудов. В то же время избыточная продукция PDGF занимает ключевое место в процессе эндотелиальной стабилизации за счет стимуляции перитцитов [22]. TGF- α является важным фактором аутокринной стимуляции роста и также способен непосредственно взаимодействовать с рецептором к эпителиальному фактору роста (EGFR), который гиперэкспрессирован в 50—90% случаев РП [22]. Активация рецепторов EGFR и VEGF инициирует нисходящий каскад сигналов, включающих Raf/MEK/ERK путь. Raf-киназа — ключевой молекулярный компонент этого сигнального пути. В экспериментальных исследованиях показана взаимосвязь ее активности с клеточной выживаемостью и нарушением апоптоза, в связи с чем Raf-киназа рассматривается как еще одна важная цель системной терапии при ПКР [23].

К настоящему времени разработано несколько препаратов, влияющих на различные внутриклеточные мишени, относящиеся к патогенетическому пути, связанному с инактивацией *VHL*. К препаратам, влияющим на клеточную пролиферацию, относятся

цетуксимаб (cetuximab), панитумумаб (panitumumab), лапатиниб (lapatinib), gefitinib).

Панитумумаб — высокоспецифичное человеческое моноклональное антитело к EGFR, изучалось в клиническом исследовании II фазы у больных после неэффективности или невозможности применения ИЛ-2 или ИФН- α . 31 пациент получал препарат панитумумаб (1,0, 1,5 или 2,0 мг/кг) на протяжении 8 нед. Продemonстрировано только 2 объективных ответа на дозы 1,0 и 1,5 мг/кг [24].

Лапатиниб — активный ингибитор EGFR и ErbB2 тирозинкиназ. В клиническом исследовании III фазы сравнивали лапатиниб со стандартной гормональной терапией у пациентов с метастатическим РП после неэффективной терапии цитокинами. Основными конечными точками исследования были время до опухолевой прогрессии и общая выживаемость. На момент заключительного анализа рандомизировано 417 пациентов. Медиана времени до прогрессирования заболевания в двух лечебных группах не различалась, но в подгруппе больных ($n=241$), у которых опухоли избыточно экспрессировали EGFR, лапатиниб продемонстрровал тенденции к увеличению времени до прогрессирования по сравнению с гормональной терапией (15,1 против 10,9 нед; $p=0,06$). К тому же лапатиниб существенно увеличил медиану общей выживаемости: 46 и 37,9 нед соответственно ($p=0,02$) [25].

Цетуксимаб — антитело к EGFR — применяли в клиническом исследовании II фазы у 55 больных метастатическим ПКР в дозах 400 или 500 мг/м² внутривенно после 7 дней вводного курса по 250 мг/м² [26]. Объективного ответа на лечение не наблюдалось, а медиана времени до опухолевой прогрессии составила 57 дней. Дальнейшие клинические исследования с применением цетуксимаба в качестве монотерапии для лечения диссеминированного РП не планируются [27]. Также не показал эффективности в терапии больных опухолями почки другой ингибитор тирозинкиназы EGFR — gefitinib.

К препаратам, ингибирующим ангиогенез, относятся бевацизумаб (bevacizumab), сунитиниб (sunitinib) и пазопаниб (pazopanib).

Бевацизумаб представляет собой рекомбинантное человеческое моноклональное антитело, связывающееся с VEGF и ингибирующее его биологическую активность как *in vitro*, так и *in vivo* [28]. Препарат в комбинации с цитостатиками в настоящее время одобрен в США и европейских странах для лечения немелкоклеточного рака легкого и метастатического колоректального рака. Эффективность бевацизумаба в лечении больных распространенным ПКР изучена в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании II фазы [29]. 116 пациентов были рандомизированы на 3 группы: больные 1-й и 2-й групп получали бевацизумаб в дозе 1,5 мг/кг ($n=39$) и 5 мг/кг

($n=37$) в неделю внутривенно, больные 3-й группы ($n=40$) — плацебо. У четырех больных, получавших высокие дозы бевацизумаба, зарегистрирован частичный ответ; частота общего ответа на лечение составила 10%. Время до прогрессирования процесса в группе больных, получавших высокие дозы препарата, было больше, чем в группе плацебо (4,8 и 2,5 мес соответственно; отношение рисков — 2,55; $p<0,001$). Статистически значимых различий в показателях выживаемости между группами не наблюдалось, что связано, возможно, с тем, что больным из группы плацебо при развитии прогрессирования начинали лечение бевацизумабом. В настоящее время ожидаются результаты двух исследований III фазы, в которых использовалась терапия бевацизумабом в комбинации с интерфероном.

Пазопаниб относится к пероральным ингибиторам тирозинкиназ и подавляет ангиогенез, взаимодействуя с рецепторами к VEGF-1, VEGF-2 и VEGF-3. К настоящему времени проведено открытое нерандомизированное исследование с эскалацией дозы препарата у 43 больных с солидными опухолями, при этом клинический эффект (частичная регрессия или стабилизация опухолевого процесса) отмечен у пяти больных ПКР, которым пазопаниб назначали в дозе 300 мг и более 2 раза в сутки [30].

Сунитиниб (Sutent) является низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы VEGFR и PDGFR, который одобрен в качестве препарата для монотерапии распространенного ПКР в США и в некоторых странах Европы. Эффективность препарата изучена в двух последовательных многоцентровых исследованиях II фазы у 63 и 105 пациентов с метастатическим РП, не получивших эффекта от терапии цитокинами [31, 32]. Частота частичных регрессий в этих исследованиях составила 40—43%, стабилизации более чем на 3 мес — 22—27%. В процессе терапии сунитинибом наблюдались различные побочные реакции, наиболее частыми из них со степенью токсичности 3 и выше являлись: нейтропения (13—16%), слабость (11%), диарея (3%), ладонно-подошвенный дерматит (7%), гипертензия (6%), тошнота (3%), стоматит (2—5%), снижение фракции выброса левого желудочка до 20% и более (5%). В исследовании III фазы сравнивали эффективность терапии сунитинибом и ИФН- α в качестве терапии первой линии у больных метастатическим РП. При этом сунитиниб приводил к достоверно более длительной безрецидивной выживаемости больных, чем ИФН- α [33].

Одной из мишеней для противоопухолевой терапии у больных ПКР является также mTOR (mammalian target of rapamycin), серинтреонинкиназа, которая играет важную роль в регуляции клеточного роста и пролиферации, а также увеличивает экспрессию гена HIF1 α , и, как следствие, стимулирует ангиогенез. К препаратам-ингибиторам mTOR от-

носятся темсиролимус (temsirolimus) и RAD001 (everolimus). Темсиролимус изучен в рандомизированном исследовании III фазы у больных распространенным раком почки с плохим прогнозом [26]. При применении темсиролимуса отмечены лучшая переносимость и более высокая выживаемость, чем при назначении ИФН- α . Исследование II фазы, проведенное с препаратом RAD001, также продемонстрировало хорошую переносимость лечения, а уровень частичных регрессий составил 33% [34].

Наиболее универсальным в классе таргетных препаратов является Сорафениб (Нексавар), который обладает активностью мультикиназного ингибитора, подавляющего как клеточную пролиферацию, так и ангиогенез. Препарат способен воздействовать на рецепторные тирозинкиназы (VEGFR-2, VEGFR-3, PDGF- β , RET, c-KIT), а также инактивировать серин/треонинкиназы (C-Raf, B-Raf) в опухолевых клетках и в клетках сосудов опухоли. Способность сорафениба угнетать рост и пролиферацию опухолевых клеток, а также ингибировать неоангиогенез показана в экспериментальных работах на различных моделях опухолей человека у животных [35]. Исследования I фазы по изучению переносимости сорафениба включали группу из 173 больных с распространенными формами солидных опухолей, из них у 11 пациентов наблюдался РП [36, 37]. В этих исследованиях показана в общем хорошая переносимость препарата как при постоянном, так и при интермиттирующем режиме лечения, и подобрана доза сорафениба, которая использовалась в последующих протоколах: 400 мг перорально 2 раза в сутки непрерывно.

Эффективность и переносимость сорафениба также изучена в исследованиях II фазы. В одном из плацебоконтролируемых рандомизированных исследований (RDT), включающих первичных больных метастатическим РП и больных с прогрессированием заболевания после первичного лечения, пациенты получали препарат (400 мг перорально, 2 раза в сутки) в течение 12-недельного периода включения с последующей рандомизацией для продолжения терапии сорафенибом или плацебо [28]. Непрерывное лечение сорафенибом значительно увеличило период выживаемости без прогрессирования (24 против 6 нед для плацебо; $p=0,0087$). У 70% пациентов, получавших сорафениб, отмечено уменьшение опухоли или стабилизация заболевания уже в течение 12-недельного периода включения. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания 32 больных ПКР, у которых не проводилась предшествующая системная терапия, составила 40 нед [38]. У 6 (18,8%) пациентов достигнут частичный ответ, у 8 (25%) выявлена умеренная регрессия опухолевого процесса, у 10 (31,3%) — зарегистрирована стабилизация заболевания. В тех случаях, когда сорафениб назначали как первичную терапию, отмече-

ны низкая токсичность лечения и отсутствие его негативного влияния на качество жизни больных.

Протокол TARGET, также посвященный изучению эффективности и безопасности сорафениба, является самым крупным из когда-либо проведенных исследований, включающих больных РП [39]. В мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы включены 903 больных распространенным ПКР. Критериями включения являлись морфологически подтвержденный светлоклеточный нерезектабельный или метастатический РП, наличие измеряемого опухолевого образования, прогрессирование после первичной терапии, статус по шкале ECOG 0 или 1, отсутствие метастазов в головном мозге. Возраст больных, включенных в исследование, составил от 19 до 86 лет, доля мужчин — 73%. Первичной целью исследования являлась оценка общей выживаемости, вторичной — оценка безрецидивной выживаемости, частоты объективного ответа на лечение, безопасности и переносимости терапии.

При анализе безрецидивной выживаемости выявлено, что терапия сорафенибом приводит к статистически достоверному увеличению среднего периода до прогрессирования по сравнению с плацебо: 5,5 и 2,8 мес соответственно (отношение рисков 0,44; 95% доверительный интервал — ДИ — 0,35—0,55; $p<0,001$). Преимущество в безрецидивной выживаемости пациентов, получавших сорафениб, отмечено во всех подгруппах больных независимо от возраста, группы прогноза по критериям MSKCC, наличия или отсутствия предшествующей терапии цитокинами, локализации метастазов (легкие или печень). Столь существенное увеличение времени до прогрессирования заболевания привело к модификации исследования: больные, рандомизированные в группу плацебо, при прогрессировании начинали получать сорафениб.

Суммарный объективный ответ (полные регрессии + частичные регрессии + стабилизация процесса) наблюдался у 84% больных в группе сорафениба: частичная регрессия по критериям RECIST — в 10% случаев, стабилизация — в 74%. В группе плацебо объективный ответ зарегистрирован в 55% наблюдений: частичная регрессия — у 2% пациентов, стабилизация — у 55%. В то же время прогрессирование опухолевого процесса выявлено у 37% больных в группе плацебо и только у 12% пациентов, получавших сорафениб. Следует отметить, что уменьшение размеров опухолевых очагов наблюдалось в 3 раза чаще при лечении сорафенибом по сравнению с плацебо, что может свидетельствовать о недооценке клинической выгоды препарата при применении критериев RECIST.

При первичной оценке общей выживаемости больных в исследовании TARGET, проведенной в 2005 г., отмечено значительное (на 39%) увеличение выживаемости больных, получавших сорафениб,

по сравнению с выживаемостью пациентов в группе плацебо (отношение рисков — 0,72; 95% ДИ 0,54—0,94; $p=0,018$). При этом медиана общей выживаемости для больных в группе сорафениба еще не была достигнута, а в группе плацебо она составила 14,7 мес. При вторичном промежуточном анализе выживаемости больных, который был проведен после модификации протокола, допускающей назначение препарата пациентам группы плацебо, также отмечено улучшение общей выживаемости в группе сорафениба, несмотря на то что терапия была начата у 48% больных, получавших ранее плацебо [40]. Средняя продолжительность жизни больных составила 19,3 мес в группе больных, получавших сорафениб, и 15,9 мес в группе плацебо (отношение рисков — 0,77; 95% ДИ 0,63—0,95; $p=0,02$). Чтобы оценить выживаемость больных без влияния перекрестной терапии сорафенибом, назначенной пациентам группы плацебо, произведено цензурирование больных в группе плацебо. При этом средняя общая выживаемость составила в группе сорафениба 19,3 мес, а в группе плацебо — 14,3 мес (отношение рисков — 0,74; 95% ДИ 0,58—0,93; $p=0,01$).

Лечение сорафенибом в целом хорошо переносилось больными, включенными в исследование TARGET. Частота отмены препарата вследствие развития побочных эффектов составила 10% и практически не отличалась от частоты отмены плацебо (8%). Перерывы в назначении сорафениба наблюдались в 21% случаев и, в основном, были связаны с развитием ладонно-подошвенного дерматита. У 13% больных потребовалось снижение дозы сорафениба, что также было связано с кожной реакцией или диареей. Наиболее часто в процессе лечения наблюдались следующие побочные реакции (любой степени токсичности): диарея (43% в группе сорафениба и 13% в группе плацебо), кожные реакции (40 и 16% соответственно), утомляемость (37 и 28%), ладонно-подошвенный дерматит (30 и 7%), алопеция (27 и 3%), тошнота (23 и 19%), гипертензия (17 и 2%). Побочные эффекты сорафениба и частота их развития сходны с реакциями и осложнениями, возникающими в процессе лечения другими ингибиторами ангиогенеза, такими как сунитиниб и бевацизумаб. В то же время следует отметить, что при приеме сунитиниба существенно чаще, чем при терапии сорафенибом, возникает гематологическая токсичность, выражающаяся в нейтропении и тромбоцитопении III—IV степени [41]. Для анализа качества жизни больных в исследовании TARGET использовали анкеты, оценивающие качество жизни, связанное с противоопухолевой терапией, с учетом симптомов РП (FACT-FKSI). При оценке суммарного балла FKSI не отмечено достоверных различий между группами больных, получавших сорафениб и плацебо, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния препарата на качество жизни

пациентов. Более того, у больных, получавших сорафениб, отмечалось улучшение респираторной симптоматики (уменьшение кашля и одышки), а также способности получать удовлетворение от жизни.

Результаты исследования TARGET позволили рекомендовать сорафениб для лечения больных с распространенными формами РП. В настоящее время сорафениб одобрен в США для лечения больных распространенным РП и в странах Европейского Союза для лечения больных ПКР после прогрессирования на фоне цитокиновой терапии или больных, которым проведение цитокиновой терапии не показано.

Эффективность и хорошая переносимость сорафениба, показанная в исследованиях по лечению больных распространенным РП, послужила причиной инициации нескольких протоколов, в которых препарат применяется в качестве адъювантной терапии после нефрэктомии. В настоящее время не существует общепризнанных подходов к проведению адъювантного лечения у больных после хирургического вмешательства. Ни послеоперационная лучевая терапия, ни адъювантная терапия гормональными препаратами и цитокинами не привели к достоверному уменьшению частоты прогрессирования опухолевого процесса или увеличению продолжительности жизни больных после нефрэктомии. В то же время применение сорафениба в качестве препарата для длительного адъювантного лечения обладает рядом преимуществ по сравнению с другими лекарственными средствами (эффективность в отношении ПКР, низкая токсичность, пероральный путь введения). В настоящее время проводится два крупных исследования III фазы по изучению эффективности и долгосрочной переносимости сорафениба в качестве адъювантной терапии. В рандомизированное двойное слепое мультицентровое исследование ASSURE (ECOG 2805) включаются больные, которым выполнена нефрэктомия или резекция почки, с промежуточным (pT1b G3-4; pT2; pT3a G1-2 без вовлечения надпочечника) и высоким риском прогрессирования (pT3a G3-4 или G1-2 при вовлечении надпочечника; pT3b; pT3c; pT4; любая pT, любая G N+). Пациентов рандомизируют в соотношении 1:1:1 для терапии сорафенибом (400 мг дважды в день в течение 6 нед, 9 циклов), сунитинибом и плацебо. В рандомизированное исследование SORCE включаются больные РП после хирургического удаления опухоли, которые попадают в группы промежуточного или высокого риска прогрессирования по критериям, предложенным Leibovich (SSIGN). Больных рандомизируют в 3 группы: в 1-й проводят адъювантную терапию сорафенибом в течение 1 года, затем 2 года плацебо, во 2-й — терапию сорафенибом в течение 3 лет, в 3-й — плацебо в течение 3 лет. Первичной целью в обоих исследованиях является сравнительная оценка безрецидивной выживаемости, вторичной — оценка опухолевоспеци-

фичной, общей выживаемости и токсичности лечения, а также прогностической значимости различных биологических и генетических маркеров.

Таким образом, применение таргетных препаратов является новым перспективным направлением в лечении больных метастатическим РП, которое позволяет повысить эффективность терапии у этой ка-

тегории пациентов. Препарат сорафениб (Нексавар), являющийся мультикиназным ингибитором, влияющим на ангиогенез и на пролиферацию опухолевых клеток, приводит к достоверному улучшению безрецидивной выживаемости больных распространенными формами ПКР и обладает хорошей переносимостью, не ухудшая качества жизни пациентов.

Литература

- Godley P.A., Taylor M. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2001;13:199—203.
- Jemal A., Tiwari R.C., Murray T. et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54(1):8—29.
- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2005 году. М.; 2007.
- Janzen N.K., Kim H.L., Figlin R.A., Beldegrun A.S. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003;30(4):843—52.
- Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A. et al. Interferon-alpha as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:289—96.
- 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(3):454—63.
- Motzer R.J., Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000;163:408—17.
- Fojo A.T., Shen D.W., Mickley L.A. et al. Intrinsic drug resistance in human kidney cancer is associated with expression of a human multidrug-resistance gene. *J Clin Oncol* 1987;5:1922—7.
- Ernest S., Rajaraman S., Megyesi J. et al. Expression of MDR1 (multidrug resistance) gene and its protein in normal human kidney. *Nephron* 1997;77:284—9.
- Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353:14—7.
- Huland E., Heinzer H. Survival in renal cell carcinoma: a randomized evaluation of tamoxifen vs interleukin-2, alpha-interferon (leucocyte) and tamoxifen. *Br J Cancer* 2000;82:246—7.
- Atzpodien J., Kirchner H., Illiger H.J. et al. IL-2 in combination with IFN-alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. *Br J Cancer* 2001;85:1130—6.
- Vogelzang N.J., Priest E.R., Borden L. Spontaneous regression of histologically proved pulmonary metastases from renal cell carcinoma: a case with 5-year follow-up. *J Urol* 1992;148:1247—8.
- Oliver R.T.D., Mehta A., Barnett M.J. A phase 2 study of surveillance in patients with metastatic renal cell and assessment of response of such patients to therapy on progression. *Mol Biother* 1998;1:14—20.
- McDermott D.F., Regan M.M., Clark J.L. et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:133—41.
- Yang J.C., Sherry R.M., Steinberg S.M. et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3127—32.
- Coppin C., Porzolt F., Awa A. et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD001425.
- Bergers G., Song S., Meyer-Morse N. et al. Benefits of targeting both pericytes and endothelial cells in the tumor vasculature with kinase inhibitors. *J Clin Invest* 2003;111(9):1287—95.
- Maxwell P.H., Wiesener M.S., Chang G.W. et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999;399:271—5.
- Kaelin W.G. Jr. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer* 2002;2(9):673—82.
- Rini B.I., Small E.J. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:1028—13.
- de Paulsen N., Brychzy A., Fournier M.C. et al. Role of transforming growth factor-alpha in von Hippel-Lindau (VHL)(-/-) clear cell renal carcinoma cell proliferation: a possible mechanism coupling VHL tumor suppressor inactivation and tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:1387—92.
- Gollob J.A., Wilhelm S., Carter C. et al. Role of Raf kinase in cancer: therapeutic potential of targeting the Raf/MEK/ERK signal transduction pathway. *Semin Oncol* 2006;33:392—406.
- Schwartz G., Dutcher J.P., Vogelzang N.J. et al. Phase 2 clinical trial evaluating the safety and effectiveness of ABX-EGF in renal cell cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:24a (abstr 91).
- Ravaud A., Gardner J., Hawkins R. et al. Efficacy of lapatinib in patients with high tumor EGFR expression: results of a phase III trial in advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl.):217s (abstr 4502).
- Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN) or the combination of TEMSR + IFN in the treatment of first-line, poor-risk patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC). *J Clin Oncol* 2006; 24(Suppl):2S (abstr LBA4).
- Motzer R.J., Amato R., Todd M. et al. Phase II trial of anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 in patients with advanced renal cell carcinoma. *Invest New Drugs* 2003;21:99—101.
- 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.
- Yang J.C., Haworth L., Sherry R.M. et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427—34.
- Hurwitz H., Dowlati A., Savage S. et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of oral administration of GW786034 in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2005;23(Suppl 16S):195s (abstr 3012).
- Motzer R.J., Michaelson M.D., Redman B.G. et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16—24.
- Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:2516—24.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-alpha (IFN-a) as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl):2S (abstr LBA3).
- Amato R.J., Misellati A., Khan M. et al. A phase II trial of RAD001 in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl.):224S (abstr 4530).
- Wilhelm S., Carter C., Tang L. et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum anti-tumor activity and targets raf/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Clin Cancer Res* 2004;64:7099—109.
- Awada A., Hendlish 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 tumours. *Br J Cancer* 2005;92(10):1855—61.
- Strumberg D., Richly H., Hilger R.A. 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(5):965—72.
- Escudier B., Szczylik C., Demkow T. et al. Randomized phase II trial of the multi-kinase inhibitor sorafenib versus interferon (IFN) in treatment naive patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl):18S (abstr 4501).
- Escudier B., Eisen T., Stadler W. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125—34.
- Elsen 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):223S (abstr 4524).
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115—24.